DER ANAESTHESIST

ORGAN
DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR ANAESTHESIOLOGIE
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ANAESTHESIE UND
DER SCHWEIZERISCHEN GESELLSCHAFT FÜR ANAESTHESIOLOGIE
(SOCIÉTÉ SUISSE D'ANESTHÉSIOLOGIE)

HERAUSGEGEBEN VON
R. FREY-MAINZ · F. KERN-ST. GALLEN · O. MAYRHOFER-WIEN

UNTER MITARBEIT VON
J. BARK-TÜBINGEN · L. BARTH-BERLIN · H. BERGMANN-LINZ · C. BOVAY-LAUSANNE
V. FEURSTEIN-SALZBURG · B. HAID-INNSBRUCK · K. HORATZ-HAMBURG · G. HOSSLI-ZÜRICH · O. JUST-BERLIN
R. KUCHER-WIEN · H. L'ALLEMAND-GIESSEN · W. SAUERWEIN-SAARBRÜCKEN · K. STEINBEREITHNER-WIEN
K. WIEMERS-FREIBURG I. BR. · K. ZIMMERMANN-ZÜRICH · M. ZINDLER-DÜSSELDORF

BEIRAT FÜR DIE GRENZGEBIETE
BLUTTRANSFUSION: E. DOMANIG-SALZBURG · P. FUCHSIG-WIEN · L. HOLLÄNDER-BASEL · P. SCHOSTOK-FRIEDRICHSHAFEN
W. WACHSMUTH-WÜRZBURG · H. WILLENEGGER-LIESTAL · *BRONCHOLOGIE:* K. MÜLLY-ZÜPICH
CHIRURGIE: E. K. FREY-MÜNCHEN · F. KOSS-BIELEFELD · *GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE:* W. BICKENBACH-MÜNCHEN
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE: H. FRENZEL-GÖTTINGEN · *PHARMAKOLOGIE:* F. v. BRÜCKE-WIEN · F. EICHHOLTZ-HEIDELBERG
G. KUSCHINSKY-MAINZ · *PHYSIOLOGIE:* H. SCHAEFER-HEIDELBERG · *ZAHNHEILKUNDE:* R. RITTER-HEIDELBERG

KORRESPONDIERENDE MITARBEITER
H. K. BEECHER-BOSTON · E. CIOCATTO-TORINO · J. C. DOCAL-BUENOS AIRES · T. GORDH-STOCKHOLM
E. KERN-PARIS · SIR ROBERT MACINTOSH-OXFORD · O. RIBEIRO-RIO DE JANEIRO · C. R. RITSEMA VAN ECK-GRONINGEN · H. YAMAMURA-TOKYO

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

10. BAND | MAI 1961 | HEFT 5

INHALT

ORIGINALIEN — Seite

SEEGER, R., Curarisierung mit dem Calebassenalkaloid Toxiferin. I. Untersuchungen an der nichtnarkotisierten Versuchsperson. Ergebnisse von 15 Selbstversuchen (Relaxation by the Calebash Alcaloid Toxiferine. I. Investigations in Nonanaesthetized Volunteers.) Mit 8 Textabbildungen 129

HÜGIN, W., und P. KISSLING, C-Toxiferin I in der klinischen Anaesthesie. (Toxiferine I in Clinical Anaesthesia.) 137

HOLLE, F., Schockprophylaxe mit Hydrocortison, Vitamin C und PAM und ihr Nachweis durch Kontrolle der Plasmacholinesteraseaktivität. (Prophylaxis of Shock by Hydrocortisone, Vitamin C and PAM. Control of Plasmacholinesterase Activity.) Mit 6 Textabbildungen 139

KIRCHNER, E., und K. MÜLLER, Verlängert Halothan die Wirkungsdauer kurzwirkender Muskelrelaxantien vom Suxamethonium-Typ? (Does Halothane Prolong the Effect of Shortacting Muscle Relaxants of the Suxamethonium Type?) 141

SEGMÜLLER, G., Der Platz der Halothan-Narkose im mittleren Krankenhaus. (The Place of Halothane Anaesthesia in Small Hospitals.) 142

ÜBERSICHTEN — Seite

TARROW, A., Übersicht über Halothan. (Review of Halothane.) Mit 3 Textabbildungen 146

SCHAUDIG, H., Über Aufgaben und heutige Technik der Periduralanaesthesie in der Geburtshilfe und Gynäkologie. (On Indication and Technique of Peridural Anaesthesia in Obstetrics and Gynecology.) 152

TAGUNGSBERICHTE

WILLENEGGER, H., Bericht über die 9. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion vom 26.—29. Oktober 1960 in Braunschweig. (Report on the 9th Annual Meeting of the German Society of Blood Transfusion, October 26th, 1960, at Brunshwig.). 156

BUCHBESPRECHUNGEN 158

ÜBERSICHT ÜBER DIE LAUFENDE ANAESTHESIOLOGISCHE LITERATUR 159

FACHNACHRICHTEN
UND KONGRESSKALENDER 160

DER ANAESTHESIST

BAND 10, HEFT 5 **MAI 1961**

Originalien

Curarisierung mit dem Calebassenalkaloid Toxiferin*

I. Untersuchungen an der nichtnarkotisierten Versuchsperson

Ergebnisse von 15 Selbstversuchen**

Von **R. Seeger**

Aus der Anaesthesieabteilung (Leiter: Prof. Dr. R. Frey) der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. G. Brandt)

Mit 8 Textabbildungen

Aus der Reihe der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien stehen uns für den klinischen Gebrauch seit längerer Zeit mehrere sehr gute Mittel von relativ kurzer bis mittellanger Wirkungsdauer zur Verfügung. Für jedes dieser Mittel hat sich allmählich ein ganz bestimmtes Indikationsgebiet herausgebildet, wobei teils die Hauptwirkungen, teils die Nebenwirkungen bzw. deren Fehlen, für die Indikationsstellung maßgebend wurden. Ein ausgesprochen langwirkendes Relaxans hat in dieser Reihe bis jetzt gefehlt, im Gegensatz zu der Gruppe der depolarisierenden Relaxantien, wo im Hexamethylen-1-6-biscarbaminoylcholin (Imbretil) ein solches vorliegt. Mit der *synthetischen Herstellung des Toxiferin I*, eines der Hauptalkaloide des Calebassencurare, ist nun auch ein besonders *langwirkendes nichtdepolarisierendes Relaxans* verfügbar geworden, das für bestimmte Indikationen in der anaesthesiologischen Praxis Bedeutung erlangen wird.

Seit langem war bekannt, daß die stärkstwirkenden Curarealkaloide im Calebassencurare enthalten sind. Doch war gerade diese, von den südamerikanischen Indianern in Flaschenkürbissen aufbewahrte Curarezubereitung, immer schwer und nur in geringer Menge zu erhalten gewesen, was die Isolierung ihrer Alkaloide erschwerte. Sie besteht vorwiegend aus Strychnos-Arten, enthält, wie die Untersuchungen der Zürcher Arbeitsgruppe von P. Karrer, H. Schmid, K. Bernauer, W. v. Philipsborn, P. Waser und weiteren Mitarbeitern ergaben, über 40 Alkaloide, die zum Teil Abbau- und Umwandlungsprodukte der 3 Hauptalkaloide Curarin, Calebassin und Toxiferin sind, und von denen sich wiederum das Toxiferin als das wirksamste erwies.

Seine chemische Struktur (Abb. 1) wurde ebenfalls von der genannten Arbeitsgruppe aufgeklärt: Es ist ein voluminöses Molekül aus 40 C-Atomen, enthält die als Voraussetzung für eine starke Relaxanswirkung erforderlichen zwei positiven Ladungen in einem bestimmten größeren Abstand ebenso wie das d-Tubocurarinchlorid an zwei quaternären Ammoniumgruppen und kann wie andere diquaternäre Ammoniumverbindungen leicht in zwei Hälften gespalten werden. Die beiden monoquaternären Hälften sind dem Strychnin nahe verwandt, und ausgehend von einem Umwandlungsprodukt des Strychnins, dem Wieland-Gumlich-Aldehyd (von Wieland und Gumlich 1932 aus Strychnin synthetisiert), gelang K. Bernauer u. Mitarb. 1958 über verschiedene Zwischenstufen die Synthese des Toxiferin I. Da auch die Strychnin-Synthese seit 1954 möglich ist (R. B. Woodward), ist Toxiferin also vollsynthetisch herstellbar. Damit ist die Voraussetzung geschaffen, das Mittel in der für die klinische Prüfung und weitere klinische Anwendung erforderlichen Menge verfügbar zu haben.

* Der Fa. Hoffmann-La Roche, Grenzach, danken wir für die Überlassung der Versuchsmengen.

** Den Mitarbeitern der Anaesthesieabteilung Dr. E. Hauenschild, Dr. H. Hennes und Dr. K. H. Weis, die sich ebenfalls für die Versuche zur Verfügung stellten, möchte ich an dieser Stelle danken.

Physikalische Eigenschaften

C-Toxiferin I ist eine kristalline, weiße Substanz, die in Wasser bei einer Temperatur von 20° zu 10% löslich ist. Wie oben schon angedeutet, ist die Reinsubstanz wenig beständig, zerfällt unter der Einwirkung von Licht und besonders bei Luftzutritt leicht und verliert dabei ihre Wirksamkeit. Dagegen soll die injektionsfertige Lösung nach Angaben von Waser und Harbeck im Kühlschrank 2—3 Wochen ohne Aktivitätsverlust haltbar sein.

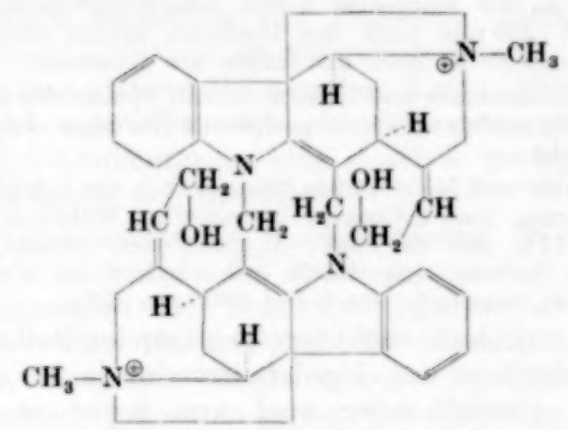


Abb. 1. Strukturformel des Toxiferin

Pharmakologische Wirkungen

Die umfangreichen tierexperimentellen Prüfungen der Substanz wurden von P. Waser vorgenommen, der zusammen mit P. Harbeck auch die erste klinische Anwendung durchführte, zum Teil mit C-Toxiferin, zum Teil mit dem ihm verwandten, aber weniger stark wirksamen C-Curarin I. Sie umfassen Wirkungstyp und Antagonisierbarkeit; Wirksamkeit und Wirkungsdauer; Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt; Wirkung auf das autonome System; Kreislaufwirkung; zentrale Wirkung; Resorption bei subcutaner, intramuskulärer und oraler Verabreichung; Verteilung in den einzelnen Organen; Ausscheidung. Die Ergebnisse sind in den Orginalarbeiten von P. Waser niedergelegt und sollen hier nur kurz referiert werden:

Der Wirkungstyp erwies sich als klassisch curareartig, nichtdepolarisierend und durch Anticholinesterasen antagonisierbar.

Die Wirksamkeit war bei verschiedenen Versuchstieren (Fröschen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen) verschieden groß, jedoch insgesamt wesentlich stärker als die von d-Tubocurarinchlorid und von erheblich längerer Dauer (bei der Katze Vollrelaxierung durch 5,4 γ/kg Toxiferin bzw. 90 γ/kg d-Tubocurarin = 16fache Wirkung; Dauer der Lähmung nach Toxiferin 100 min, nach d-Tubocurarin 45 min = 2,2fache Dauer).

Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt wird größer angegeben als bei den kürzer wirkenden Relaxantien.

Eine partielle Lähmung des Sympathicus (bei der Katze) wurde erst mit 200—250 γ/kg, d. h. der 50fachen Lähmungsdosis erreicht. Auf den Vagus hatte eine noch höhere Dosis (300 γ/kg) keinen Einfluß. Mit d-Tubocurarin war für die Ausschaltung der autonomen Synapsen nur die 10fache Überdosis erforderlich. Für die Blockierung des Vagus waren nach Waser stets, auch bei dem von ihm außerdem geprüften Calebassenalkaloid C-Curarin, höhere Dosen notwendig als für die Blockierung des Sympathicus. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denen bei d-Tubocurarin: Nach Paton überwiegt beim d-Tubocurarin die Parasympathicusdämpfung.

Über zentrale Wirkungen bei lokaler Applikation auf den Cortex konnten noch keine eindeutigen Ergebnisse erhalten werden.

Bei subcutaner und intramuskulärer Applikation war zur Erzeugung der Lähmung die 10fache intravenöse Dosis nötig, bei oraler Gabe die 100fache. Die Lähmung hielt an, solange Curare im Magen der Tiere war. (Diese Untersuchungen wurden nicht mit Toxiferin, sondern mit dem ihm verwandten C-Curarin durchgeführt.) Das Ergebnis der oralen Medikation ist ungewöhnlich: Bisher galt die Ansicht, daß oral gegebene Relaxantien überhaupt unwirksam seien. Möglicherweise bestehen für C-Curarin andere Resorptionsbedingungen; wahrscheinlicher scheint uns allerdings die Höhe der Dosis dafür maßgebend zu sein: C-Curarin ist 5mal stärker wirksam als d-Tubocurarin; die 100fache Lähmungsdosis d-Tubocurarin entspräche beim Menschen 1—1,5 g Reinsubstanz, das wären 330—350 ml der handelsüblichen Injektionslösung, so betrachtet doch eine gewaltige Menge.

Die Verteilung des Relaxans in den einzelnen Muskeln einschließlich Zwerchfell war gleichmäßig. Eine Konzentrierung an der Endplatte wurde autoradiographisch nachgewiesen. 200 min nach der Injektion befand sich in der Gesamtmuskulatur noch die Hälfte des Relaxans.

Im Rückenmark und Gehirn wurden Spuren des Relaxans (C-Curarin) nachgewiesen, in peripheren Nerven und Synapsen etwas mehr.

In Leber und Niere wurde 200 min nach der Injektion eine Anreicherung von C-Curarin festgestellt. Während von C-Curarin 11% mit der Galle ausgeschieden wurden, wurde Toxiferin nahezu quantitativ unverändert im Urin ausgeschieden, innerhalb von 6 Std 290 von 320 γ.

Wenn auch die nichtdepolarisierenden Relaxantien im Vergleich zu den depolarisierenden in ihrer Wirksamkeit gleichförmiger sind und keine so starke Speciesvariabilität zeigen, so lassen sich doch tierexperimentelle Ergebnisse hier wie überall nur mit Vorbehalt auf den Menschen anwenden. Wir haben deshalb — teils vor, teils neben der klinischen Prüfung — Toxiferin an gesunden, nichtnarkotisierten Personen geprüft, wobei wir von folgenden Fragestellungen ausgingen:

1. Wie läuft die Lähmung ab? Besteht ein Unterschied gegenüber d-Tucocurarin? Wird die Atmung weniger beeinflußt?

2. Wie groß ist die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt?

3. Wie stark wirkt das Mittel am Menschen? Welches ist die äquivalente Dosis d-Tubocurarin?

4. Wie lange wirkt das Mittel?

5. Inwieweit beeinflußt unterschiedliche Injektionsgeschwindigkeit Wirkungsstärke und Wirkungsdauer?

6. Wie stark ist die Kumulation bei Nachinjektionen?

7. Wie läßt es sich mit anderen Relaxantien kombinieren?

8. Bestehen irgendwelche Nebenwirkungen? Wie stark ist im Intracutantest die Histaminwirkung im Vergleich zu anderen Relaxantien?

Methodik

Drei gesunde Assistenten der Anaesthesieabteilung, die alle durch tägliche Anwendung von Muskelrelaxantien in der klinischen Praxis mit deren Wirkungsweise vertraut waren, stellten sich für die Versuche zur Verfügung. Ihnen konnte man die Untersuchungen zumuten, ohne Schwierigkeiten durch psychische Alterationen befürchten zu müssen, die die Genauigkeit der Ergebnisse hätten beeinträchtigen können. Von den insgesamt 15 Versuchen dieser Reihe mußte keiner infolge irgendwelcher Störungen vorzeitig unterbrochen werden.

Bei annähernd gleichem Alter zeigten die Versuchspersonen starke Gewichtsunterschiede (44, 63, 82 kg).

Frisch zubereitete Toxiferinlösungen werden intravenös injiziert. Die Wirkung wurde verglichen mit der von d-Tubocurarin und Dimethyl-d-tubocurarin (Methylcurarin). Die Injektionsgeschwindigkeiten wurden variiert zwischen 5 und 90 sec, einerseits um Wirkungsunterschiede in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit zu ermitteln, andererseits um durch extrem rasche Injektion (in 5 sec) etwaige Nebenwirkungen deutlicher erfassen zu können.

Bei niederen Dosen wurde keine Prämedikation gegeben; bei höheren Dosen, wo mit kompletter Atemlähmung und lange dauernder Schlucklähmung gerechnet werden mußte, kleine Mengen Atropin (0,25 mg, eventuell wiederholt), um die Speichelsekretion etwas einzuschränken.

Registriert wurden in Abständen von 1—3 min die Greifkraft (gemessen mit dem Erkameter), Vitalkapazität (gemessen mit dem Volumeter des Narkoseapparates, Fa. Draeger), Atemfrequenz, Blutdruck Pulsfrequenz, außerdem die Dauer der Schlucklähmung, alle subjektiven Wahrnehmungen der Versuchsperson, bei starker Curarisierung auch die Eigenreflexe. In einigen Fällen wurden — anfangs öfter, später in Abständen von 30—60 min — die Gerinnungs- und Prothrombinzeiten bestimmt.

Da uns daran gelegen war, den ganzen Verlauf der Lähmung und auch die Nachwirkungen zu beobachten, wurde in diesen Versuchen nicht decurarisiert.

Ergebnisse

1. Der Ablauf der Lähmung ist der einer typischen Curare-Lähmung. Nach einer symptomfreien Latenzzeit von 30—60 sec nach Injektionsende beginnt die Lähmung an den Augenmuskeln; sie wird subjektiv zunächst als unscharfes Sehen empfunden, das innerhalb weniger Sekunden in Doppeltsehen übergeht. Die Doppelbilder können noch vorübergehend zur Deckung gebracht werden, stehen beim Blick geradeaus nebeneinander und weichen beim Seitwärtsdrehen des Kopfes nach der Höhe auseinander. Die Lähmung schreitet sehr rasch fort, erfaßt die übrigen Augenmuskeln einschließlich des M. levator palpebrae; die Augen blicken geradeaus und fallen zu. Die Lähmung der Augenmuskeln ist komplett, bevor eine wesentliche Lähmung der Skeletmuskulatur besteht.

Unmittelbar nach, teilweise noch gleichzeitig mit den Augenmuskeln, erfaßt die Lähmung die Kiefer- und Schlundmuskulatur. Der Kiefer sinkt herunter, der Mund kann nicht mehr ganz geschlossen werden, das Schlucken wird erschwert und schließlich, im Durchschnitt 2—3 min nach Injektionsende, unmöglich; gleichzeitig wird die Sprache verwaschen.

Mit fortschreitender Lähmung der Skeletmuskulatur, die keine Bevorzugung bestimmter Muskelgruppen erkennen läßt, werden die Bewegungen der Extremitäten athetotisch. Parallel damit erfolgt auch die Lähmung der Nackenmuskulatur, der Kopf kann nicht mehr angehoben werden. Dieser „head drop", am Menschen an sich weniger interessant als im Tierversuch, ist nach 2—3 min erreicht, zu einer Zeit, wo die Greifkraft noch 15—30% beträgt; die head drop-Dosis beim Menschen entspräche der Dosis, die die Greifkraft auf 15—30% herabsetzt.

Die Lähmung der Skeletmuskulatur erreicht nach durchschnittlich 5 min (2—8 min) ihren Höhepunkt. Auch wenn die Greifkraft nicht mehr meßbar ist, sind kraftlose Bewegungen größerer Muskelgruppen, etwa des Unterarmes, noch möglich. In diesem Stadium der Lähmung, das für chirurgische Eingriffe genügt, sind die Eigenreflexe abgeschwächt.

Die Lähmung der Atemmuskulatur erfolgt gleichzeitig mit der der übrigen Skeletmuskulatur und verläuft zunächst genau parallel. Sie erreicht ihren Höhepunkt ebenfalls nach durchschnittlich 5 min (3 bis 7 min); dabei erweist sich das Zwerchfell als relativ weniger empfindlich, so daß die prozentuale Einschränkung der Vitalkapazität geringer ist als die der Greifkraft. Wenn bei fast vollständiger Lähmung der Extremitäten so noch eine gewisse Spontanatmung bestehenbleibt, handelt es sich jedoch um eine reine Zwerchfellatmung; die unausgiebigen Atemexkursionen werden im Rahmen des Möglichen durch Erhöhung der Frequenz kompensiert; bei stärkerer Curarisierung fällt natürlich auch die Zwerchfellatmung aus bzw. wird so insuffizient, daß sie auch durch Frequenzsteigerung nicht mehr kompensiert werden kann.

Die mimische Gesichtsmuskulatur bleibt verhältnismäßig unbeeinflußt. Auch bei hohen Dosen, die eine künstliche Beatmung notwendig machten, war es immer noch möglich, die Stirn zu runzeln.

Die Rückbildung der Lähmungserscheinungen erfolgt insgesamt langsam und nur annähernd in der umgekehrten Reihenfolge des Entstehens. Hier zeigen sich nun gewisse Unterschiede in der Empfindlichkeit einzelner Muskelgruppen. So erholt sich die Atemmuskulatur rascher als die Skeletmuskulatur: Die Vitalkapazität erreicht ihren Ausgangswert oft, während die Greifkraft noch auf 50—70% reduziert ist. Freilich erfolgt auch hier die Wiederherstellung der letzten 20% der Vitalkapazität nur zögernd und die Versuchsperson hat subjektiv den Eindruck, daß der kraniale Anteil der Thoraxmuskulatur noch nicht mitatmet.

Auch der M. levator palpebrae erholt sich auffallend rasch; es gelingt manchmal, die Augen halb zu öffnen, während die Atmung noch assistiert werden muß; und immer konnte die Versuchsperson die Augen öffnen, bevor sie schlucken konnte. Dies ist für die Klinik wichtig.

Die Skeletmuskulatur erholt sich langsamer. Zuerst sind wieder Bewegungen der Arme, dann der Hände möglich. Auch das Anheben des Kopfes gelingt verhältnismäßig bald wieder. Während nach einer vollrelaxierenden Dosis von beispielsweise 1 mg bei einer 44 kg schweren Versuchsperson (= 23 γ/kg) der größte Teil der Greifkraft nach 30—40 min wiederhergestellt ist, dauert es stundenlang, bis die letzten Curarewirkungen abgeklungen sind. Dabei empfindet die Versuchsperson allerdings bei ruhigem Liegen subjektiv keine Curarewirkung mehr, abgesehen von unscharfem Sehen. Objektiv fällt noch lange ein Strabismus divergens auf; offenbar sind die Mm. recti interni auch auf Toxiferin besonders empfindlich, wie dies ja auch von anderen nichtdepolarisierenden Relaxantien bekannt ist (Untersuchungen von SIEBECK und FREY mit Belladonnabromäthylat).

Wenn die Versuchsperson wieder aufstehen konnte, je nach Dosis nach $1^1/_2$—3 Std, bestand zunächst noch eine deutliche Gangunsicherheit; eine leichte Unsicherheit beim Treppensteigen zeigte sich noch nach 3 bis 4 Std; noch nach 5 Std wurden sonst unterschwellige Curarewirkungen bei Feinbewegungen, etwa beim Schreiben, deutlich, objektiv erkennbar an einer Änderung des Schriftbildes. Beim Lesen und Schreiben trat außerdem ein leichtes Schwindelgefühl auf infolge teilweiser Lähmung der Mm. recti int., die einen erhöhten Konvergenz- und damit Akkommodationsimpuls erfordert, um ein Einfachsehen zu ermöglichen. Diese Störungen als Folge einer ganz geringen Restcurarewirkung hatten den Charakter einer vorzeitigen Ermüdbarkeit und wurden erst bei wiederholten Bewegungen deutlich. Für die klinische Praxis haben sie keine besondere Bedeutung.

Vergleicht man den Ablauf der Toxiferinlähmung mit der nach d-Tubocurarin, so kann man im Lähmungsablauf als solchem keine wesentlichen Unterschiede feststellen, außer daß die Toxiferinlähmung insgesamt viel protrahierter verläuft und restliche Curarewirkungen an der Skeletmuskulatur dementsprechend länger nachweisbar sind. Die Atmung beeinträchtigen beide Mittel bei äquivalenter Dosierung annähernd gleich stark. Mit dieser Beobachtung decken sich auch die Ergebnisse der Tierversuche, die für Toxiferin eine Wirkungsbreite von 1,2, für d-Tubocurarin eine Wirkungsbreite von 1,1 ergaben (Mitteilung der Herstellerfirma), also nur einen geringen Unterschied zugunsten von Toxiferin. Dagegen beobachteten auch wir in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher (UNNA, STOELTING) bei dem zum Vergleich ebenfalls herangezogenen Dimethyl-d-tubocurarin eine deutlich geringere Beeinträchtigung der Atmung.

2. Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt. WASER und HARBECK berichten, daß die Induktionszeit bis zum Wirkungseintritt bei Toxiferin länger ist als bei den kurzwirkenden Relaxantien. Wir konnten dies bei unseren Versuchen ebenfalls beobachten, fanden die Unterschiede jedoch so gering, daß sie kaum je klinische Bedeutung erlangen dürften.

Wie schon kurz erwähnt, betrug die Latenzzeit bis zum Beginn der ersten Lähmungserscheinungen 30—60 sec, unabhängig von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit. Für d-Tubocurarin gibt MARSH die Zeit bis zum Wirkungseintritt mit 30 sec an; unsere Beobachtungen ergaben 15—30 sec und für Methylcurarin ebenfalls 15—30 sec (jeweils ab Injektionsende).

Etwas deutlicher werden die Unterschiede, wenn man die Zeiten bis zur Erreichung der Wirkungsmaxima vergleicht. Sie sind dosisabhängig: Höhere Dosen führen rascher zur vollen Wirkung als verhältnismäßig kleine Dosen, wohl einfach deshalb, weil die höhere Plasmakonzentration einen stärkeren Beschuß der Endplatten mit Curaremolekülen schon bei der ersten Berührung ergibt. Die Augenmuskeln sind so empfindlich, daß schon minimale Konzentrationen genügen sie zu lähmen; deshalb ist auch einleuchtend, daß die Latenzzeit bis zum Eintritt der ersten Lähmungserscheinungen an den Augenmuskeln nicht von der Dosis abhängig ist. Nach Toxiferin beobachteten wir den Höhepunkt der Wirkung auf die Atmung nach 3—7 min, im Durchschnitt nach 5 min, auf die Greifkraft nach 2—8 min, im Durchschnitt ebenfalls nach 5 min, und zwar nach Dosen von 5,5, 11, 17 und

25 γ/kg. Nach äquivalenten Dosen d-Tubocurarin und Methylcurarin beobachteten wir die maximale Wirkung auf Atmung und Greifkraft nach 2—4 min. FREY gibt bei seinen Versuchen mit d-Tubocurarin das Wirkungsmaximum ebenfalls nach 4 min an.

Bei den für die Selbstversuche verwendeten Dosen sind die Latenzzeiten bis zur Erreichung der vollen Wirkungsstärke bei Toxiferin also durchschnittlich um 1—2 min länger als bei d-Tubocurarin und Methylcurarin. Wesentlich höhere Dosen Toxiferin, wie wir sie allerdings nur in Narkose gaben, zeigten jedoch schon nach $1^1/_2$ min die volle Wirkung.

3. Wirksamkeit. Bei seinen Selbstversuchen mit d-Tubocurarin fand R. FREY, daß eine Dosis von 170 γ/kg Körpergewicht die Vitalkapazität auf 50% und die Greifkraft auf 5% senkte. Wir wählten zum Vergleich $^1/_{10}$ dieser Dosis von Toxiferin, also 17 γ/kg. Damit erreichten wir bei einer kleinen, asthenischen Versuchsperson von 44 kg Gewicht eine Senkung der Vitalkapazität auf 40% und der Greifkraft auf 6%; bei einer kleinen, aber ausgesprochen muskelkräftigen Versuchsperson mittleren Gewichtes (63 kg) eine Senkung der Vitalkapazität auf 73% und der Greifkraft auf 30%, bei einer großen, muskelkräftigen, aber doch relativ schweren Versuchsperson von 82 kg Gewicht eine Senkung der Vitalkapazität auf 51% und der Greifkraft auf 0% (Abb. 2).

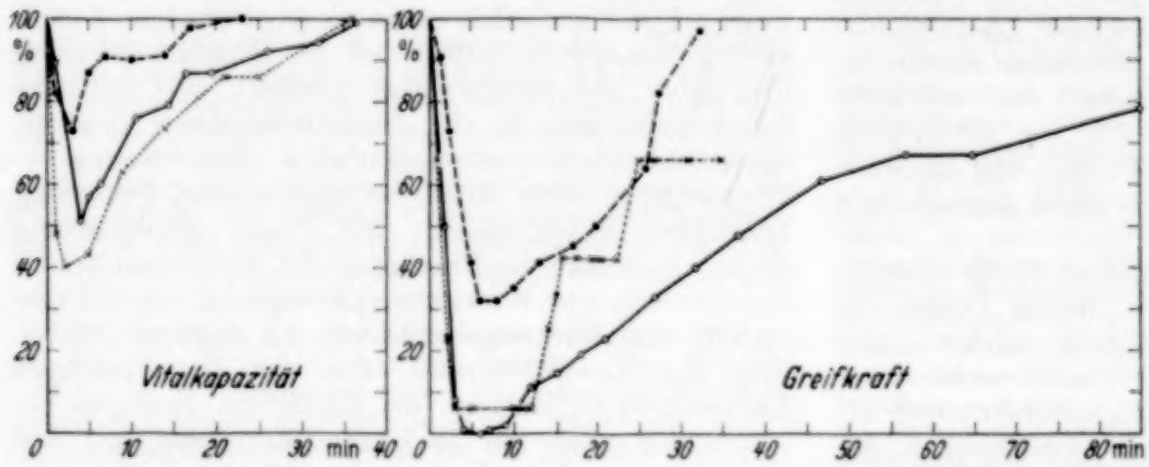


Abb. 2. Wirkung gleicher Dosen Toxiferin (17 γ/kg) auf Vitalkapazität und Greifkraft bei 3 verschiedenen Versuchspersonen von 44, 63 und 82 kg Körpergewicht × ···· × 44 kg, ● —— ● 65 kg, ○—— ○ 82 kg

Abgesehen von der ausgesprochen muskulösen Versuchsperson betrug die Wirksamkeit des Toxiferin also etwas mehr als das 10fache der für d-Tubocurarin angegebenen. Die stärkste Wirkung erreichte man bei gleicher Dosis je Kilogramm Körpergewicht bei der ausgesprochen asthenischen einerseits und der ausgesprochen schweren Versuchsperson andererseits. (Die stärkere Beeinträchtigung der Vitalkapazität bei der asthenischen Versuchsperson ist wahrscheinlich auf deren kleineren Zwerchfellradius zurückzuführen.) Bei der Versuchsperson mittleren Gewichtes war die Wirkung wesentlich geringer. Das heißt: wie von anderen Muskelrelaxantien bekannt und damit auch für Toxiferin zu erwarten, brauchten auch hier erheblich untergewichtige ebenso wie übergewichtige Personen im Vergleich zu denen mittleren Gewichtes relativ geringere Mengen zur Erzielung desselben Grades der Relaxierung.

Beim Vergleich von Toxiferin mit d-Tubocurarin an derselben Versuchsperson sahen wir die mehr als 10fache Wirkung, jedoch weniger als die 16fache Wirkung. (An der Katze hatten die Untersuchungen von WASER für Toxiferin die 16fache Wirksamkeit ergeben.)

Toxiferin dürfte demnach am Menschen 10—15mal so stark wirksam sein wie d-Tubocurarin.

4. Wirkungsdauer. Die Wirkungsdauer des Toxiferin ist erheblich länger als die aller bisher bekannten nichtdepolarisierenden Relaxantien. In erster Linie ist sie abhängig von der verabreichten Dosis. Dies veranschaulicht am einfachsten die Abb. 3. In den ihr zugrunde liegenden Versuchen hatten wir derselben Versuchsperson unter gleichen Versuchsbedingungen steigende Dosen Toxiferin von 0,25—1 mg injiziert. Dabei ergaben sich die in Tabelle 1 aufgeführten Zeiten für die Einschränkung der Vitalkapazität auf 70% und der Greifkraft auf 40% und für die Gesamtwirkungsdauer.

In wesentlich geringerem Ausmaß ist die Wirkungsdauer noch abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit (vgl. folgenden Abschnitt und Tabelle 2).

Bei Vergleich äquivalenter Dosen von Toxiferin, d-Tubocurarin und Methylcurarin fanden wir, daß die in den Versuchen verwendeten Dosen von Toxiferin etwa doppelt so lange wirkten wie d-Tubocurarin und annähernd 4mal so lange wie Methylcurarin. (An der Katze hatte WASER für Toxiferin die 2,2fache Wirkungsdauer des d-Tubocurarin gefunden.)

5. Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit. Aus Versuchen am Kaninchen, die zur Feststellung der Wirkungsbreite vorgenommen worden waren, war bekannt

Tabelle 1. *Wirkungsdauer verschieden hoher Toxiferindosen*

Dosis	Vitalkapazität		Greifkraft	
	wieder auf 70% nach	wieder auf 100% nach	wieder auf 40% nach	wieder auf 100% nach
0,25 mg		9 min		12 min
0,5 mg	7 min	15 min	8 min	20 min
0,75 mg	12 min	20 min	18 min	50 min
1,0 mg	26 min	60 min	37 min	60 min

Tabelle 2. *Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf die Wirkungsdauer gleicher Toxiferindosen (23 γ/kg)*

Injektionsgeschwindigkeit	Vitalkapazität wieder auf 50% nach	Greifkraft wieder auf 50% nach	head drop-Dauer
5 sec	17 min	41 min	27 min
30 sec	17 min	38 min	27 min
60 sec	11 min	29 min	23 min
90 sec	6 min	28 min	16 min

(Mitteilung der Herstellerfirma), daß die Intensität der Wirkung deutlich von der Injektionsgeschwindigkeit abhängt — allerdings nur bei hohen Dosen: bei der head drop-Dosis war es gleichgültig, ob die Substanz in 15 oder in 40 sec injiziert wurde; die zur Erzielung des head drop nötige Dosis blieb dieselbe; dagegen betrug die Letaldosis bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 40 sec 8 γ/kg, bei einer Injektions-

geschwindigkeit von 15 sec dagegen nur 4,6 γ/kg, also wenig mehr als die Hälfte. Das heißt: die Wirkungsbreite nahm bei schneller Injektion stark ab.

Um den Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit am Menschen zu ermitteln, injizierten wir derselben Versuchsperson eine vollrelaxierende Dosis (23 γ/kg) 4mal und zwar — bei sonst gleichen Versuchsbedingungen — mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 5, 30, 60 und 90 sec. Die Ergebnisse zeigen die Abb. 4 und die Tabelle 2.

Wie schon kurz erwähnt, ergab sich kein wesentlicher Einfluß auf die Induktionszeit: die maximale Wirkung auf Atmung und Greifkraft war jeweils nach 5 min erreicht, nur bei der schnellsten Injektion in 5 sec sahen wir das Minimum der Vitalkapazität schon nach 4 min, das Minimum der Greifkraft nach 3 min.

Die Wirkungsstärke nahm mit steigender Injektionsgeschwindigkeit zu; da die Greifkraft durch die verwendeten Dosen sowieso auf 0% gesenkt wurde, wird dies nur an der Vitalkapazität deutlich. Und zwar zeigte sich praktisch kein Unterschied zwischen der Injektionsgeschwindigkeit von 5 und der von 30 sec, ein deutlicher Unterschied hingegen zwischen der Injektion in 30 und der in 60 bzw. 90 sec. Insgesamt ist die Verstärkung der Wirkung jedoch gering.

Dagegen zeigt sich eine deutliche Verlängerung der Wirkung mit zunehmender Injektionsgeschwindigkeit, sowohl an der Vitalkapazität als an der Greifkraft, entsprechend natürlich auch an der head drop-Dauer (s. Taballe 2).

Zusammenfassend läßt sich sagen: Schnellere Injektion führt zu einer etwas intensiveren Wirkung und vor allem zu einer länger dauernden Wirkung sowohl auf die Vitalkapazität als auf die Greifkraft. Dabei besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen einer Injektion in 5 sec und der in 30 sec, dagegen wird der Unterschied deutlich zwischen der Injektionsgeschwindigkeit von 30 und 60 bzw. 90 sec. Man kann sich diese Wirkung so erklären, daß bei der langsameren Injektion kein so hoher Initialblutspiegel erreicht wird, da das Mittel Zeit hat, entsprechend seinem Konzentrationsgefälle aus der Blutbahn in die extracelluläre Flüssigkeit und von dort in die als Depots in Frage kommenden Räume abzuwandern. Bei noch wesentlich langsamerer Injektion würde man sich wohl den Verhältnissen der intramuskulären Injektion nähern, wo im Tierversuch die 10fache Dosis benötigt wurde, um die Wirkung der intravenösen Injektion zu erreichen (vgl auch den Selbstversuch von HÜGIN 1947 mit d-Tubocurarin, der bei extrem langsamer intravenöser Injektion von 10 mg in 8 min nur ein Ermüdungsgefühl beobachtete).

6. Kumulation. Unser besonderes Interesse galt bei einer derartig langwirkenden Substanz der Kumulation bei Nachinjektionen. Obwohl eine solche aus der langen Wirkungsdauer einerseits und aus der vom Tierversuch her bekannten langsamen Ausscheidung bei fehlendem Abbau andererseits von vornherein zu erwarten war, waren wir von ihrem Ausmaß doch immer wieder beeindruckt.

Wir injizierten zunächst kleine, einzeln unterschwellige Dosen von $^1/_4$ mg Toxiferin wiederholt in Abständen von 15—20 min (3mal) und zum Vergleich annähernd äquivalente Mengen von d-Tubocurarin und Methylcurarin; dabei ergab sich für Toxiferin eine sehr starke Kumulation, wenngleich die Wirkung einer einmaligen Injektion der Gesamtmenge natürlich nicht erreicht wurde (s. Tabelle 3). Die Verhältnisse nähern sich hier wieder denen bei extrem langsamer Injektion. Auch d-Tubocurarin zeigte bei Nachinjektionen in denselben Zeitabständen eine deutliche Kumulierung, während Methylcurarin unter den gleichen Bedingungen zwar noch eine Kumulation in seiner Wirkung auf die Greifkraft zeigte, nicht hingegen auf die

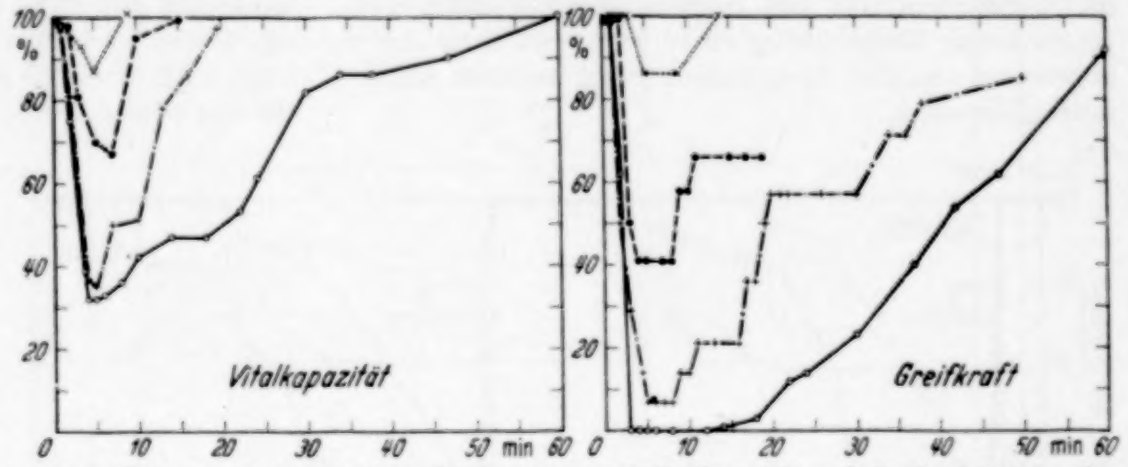


Abb. 3. Wirkung verschieden hoher Toxiferindosen auf Vitalkapazität und Greifkraft bei derselben Versuchsperson × ····· × 0,25 mg, ● — — — ● 0, 5 mg, + — · — + 0,75 mg, ○——○ 1 mg

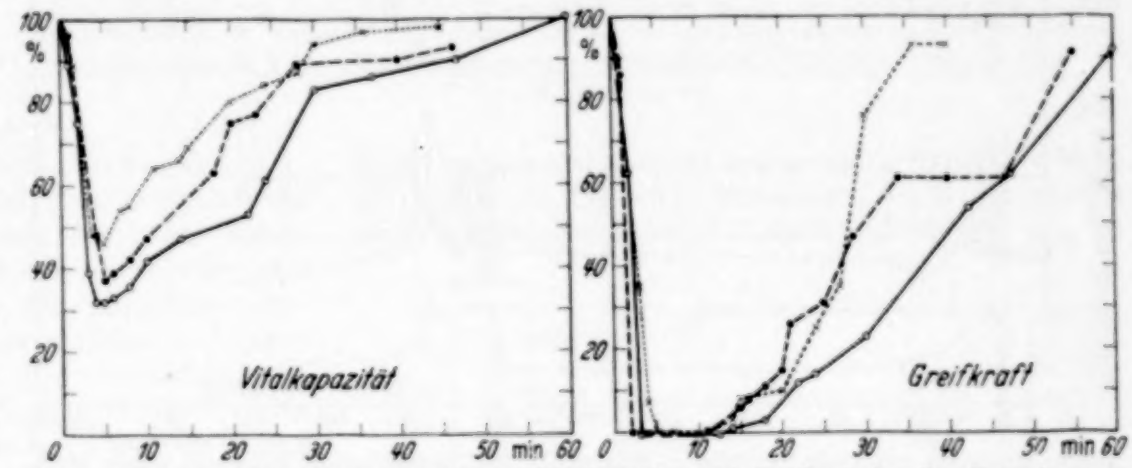


Abb. 4. Wirkung gleicher Dosen Toxiferin auf Vitalkapazität und Greifkraft derselben Versuchsperson bei Änderung der Injektionsgeschwindigkeit (5 sec, 60 sec, 90 sec)
○——○ 5 sec, ● — — — ● 60 sec × ····· × 90 sec

Tabelle 3. *Wirkung derselben Toxiferinmenge bei einmaliger Injektion und bei fraktionierter Injektion in 2 und 3 Einzeldosen im Abstand von 15 min*

Dosis	Vitalkapazität eingeschränkt auf	Greifkraft eingeschränkt auf
0,25 + 0,25 + 0,25 mg	64%	21%
0,5 + 0,25 mg	40%	6%
0,75 mg	35%	4%

Vitalkapazität. Dies entspricht seiner insgesamt geringeren Beeinträchtigung der Atmung (s. Tabelle 4).

In diesen geringen Zeitabständen werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen noch nicht sehr deutlich. Wir änderten deswegen die Versuchsbedingungen dahingehend ab, daß wir 2 Std nach der Injektion einer vollrelaxierenden Dosis von 23 γ/kg die halbe Dosis nachinjizierten. Mit dieser Versuchsanordnung sind Bedingungen gegeben, wie sie in der Narkosepraxis vorkommen. Die objektiv meßbare Wirkung der Erstinjektion war bei dieser Dosis nach 1 Std abgeklungen; zur Zeit der Nachinjektion hatte die Versuchsperson bei ruhigem Liegen auch subjektiv keine Empfindung einer Curarewirkung mehr, abgesehen von den Symptomen einer leichten Augenmuskellähmung.

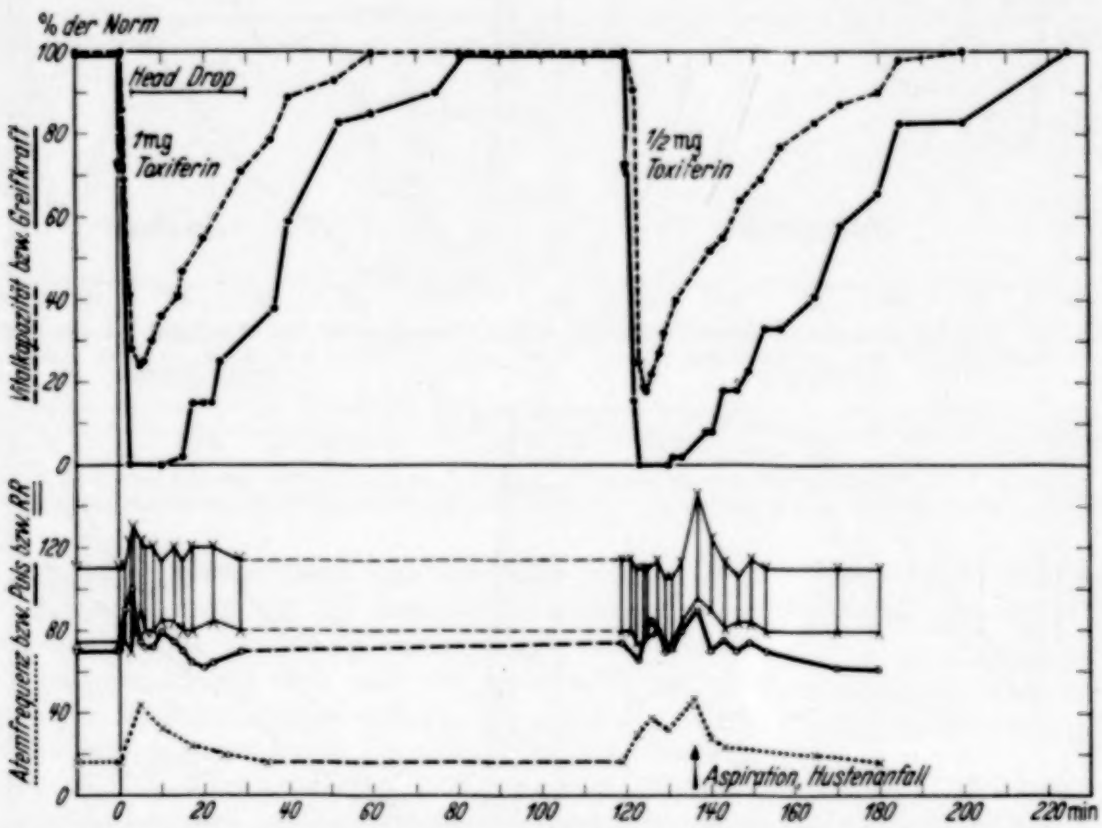


Abb. 5. Injektion von 1 mg Toxiferin (= 23 γ/kg); 2 Std später Nachinjektion der halben Dosis. (Der RR-Anstieg bei 135 min erfolgte, als die Versuchsperson Speichel aspirierte und einen Hustenanfall bekam)

Tabelle 4. *Wirkung aufeinanderfolgender Dosen von Toxiferin d-Tubocurarin und Methylcurarin*

Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen jeweils 15 min. (Die Dosis des Methylcurarin ist nicht äquivalent; sie mußte verdoppelt werden, um eine deutliche Wirkung auf die Vitalkapazität zu erhalten.)

Dosis	Wirkung auf die Vitalkapazität			Wirkung auf die Greifkraft		
	1. Injektion	2. Injektion	3. Injektion	1. Injektion	2. Injektion	3. Injektion
3 × 0,25 mg Toxiferin	87%	85%	64%	86%	64%	21%
3 × 2,5 mg d-Tubocurarin	95%	94%	77%	83%	66%	16%
3 × 2 mg Methylcurarin	93%	88%	82%	57%	31%	8%

Das Ergebnis des Versuches zeigt die Abb. 5: die halbe Dosis, nach 2 Std nachinjiziert, hatte eine ebenso starke und sogar noch etwas länger anhaltende Wirkung auf Vitalkapazität und Greifkraft wie die volle Dosis der Erstinjektion. Von der bei der ersten Injektion verabreichten Toxiferinmenge muß also 2 Std später noch die Hälfte latent wirksam sein, wobei nicht bekannt ist, worin der Mechanismus dieser latenten Wirkung besteht.

7. Kombination mit anderen Relaxantien. Eine Kombination von Toxiferin mit Methylcurarin erscheint möglich, da beide Substanzen denselben Wirkungsmechanismus haben. Wir modifizierten den eben beschriebenen Versuch dahingehend, daß wir wieder dieselbe Dosis Toxiferin (1 mg = 23 γ/kg) verabreichten und 2 Std danach, während also Atmung und Greifkraft schon wieder 1 Std lang normal waren, 2 mg Methylcurarin nachinjizierten, eine Dosis, die — allein gegeben — bei derselben Versuchsperson die Vitalkapazität auf 93% und die Greifkraft auf 57% einschränkte, und zwar für die Dauer von 4 min (Vitalkapazität) bzw. 10 min (Greifkraft) bis zur Normalisierung dieser Werte. Das Ergebnis dieses Versuches war besonders eindrucksvoll (s. Abb. 6): die 2 mg Methylcurarin ergaben — nachinjiziert — eine ebenso starke und ebenso langdauernde Relaxierung wie im vorhergehenden Versuch $^1/_2$ mg Toxiferin, also die halbe Anfangsdosis. Vor allem zeigte die Lähmung auch nicht den für Methylcurarin typischen Verlauf: Es wurde nicht, wie nach alleiniger Gabe von Methylcurarin, die Vitalkapazität weniger stark beeinträchtigt. Die Lähmung zeigt denselben Ablauf wie die nach Toxiferin. Die Kurve sieht der von Abb. 5 zum Verwechseln ähnlich. Könnte man die Kumulationswirkung einer Nachinjektion von Toxiferin noch als einen Summationseffekt auffassen, so wird man hier bei der Nachinjektion einer solch kleinen Dosis des kurzwirkenden Methylcurarin, doch wohl annehmen müssen, daß sich durch das vorausgegebene Toxiferin die Empfindlichkeit der Endplatte geändert hat. So läßt sich auch der Ablauf der Lähmung erklären, die die für Methylcurarin typische geringere Beeinträchtigung der Atmung vermissen läßt. Dieselbe Kumulierung beobachteten wir auch bei zahlreichen praktischen Anwendungen der beiden Relaxantien in Narkose; es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, bei der Nachinjektion nach Toxiferin auch Methylcurarin besonders vorsichtig zu dosieren.

Eine Kombination von Toxiferin mit Succinylcholin ist pharmakologisch unrichtig, da der Wirkungsmechanismus der beiden Substanzen verschieden ist und man damit rechnen muß, daß man vom depolarisierenden Relaxans nach Vorausgabe eines nichtdepolarisierenden die 3—4fache Dosis zur Erzielung der normalen Wirkung braucht. Bei der starken Kumulierung des Toxiferin auch mit Methylcurarin können sich aber Schwierigkeiten ergeben, wenn kurz vor Operationsende noch einmal eine starke Relaxierung erforderlich wird.

Wir prüften deshalb Succinylcholin ebenfalls unter den oben beschriebenen Bedingungen: 2 Std nach einer

Toxiferindosis von 23 γ/kg injizierten wir $^1/_2$ mg Succinylcholin je Kilogramm Körpergewicht. Wir erreichten damit eine normale Succinylwirkung (s. Abb. 7). Auch die nach der Injektion des Succinylcholin auftretenden Muskelschmerzen waren nicht vermindert. Eine Nachinjektion von Succinylcholin ist also möglich, wenn der zeitliche Abstand zu der Toxiferininjektion sehr groß ist. Das Verfahren wäre also eventuell zu erwägen, wenn bei einer mehrstündigen Operation die Toxiferinwirkung vollständig abgeklungen ist, ohne daß dies den Operateur — etwa bei der Naht einer Anastomose — gestört hätte und nun, etwa zum Verschluß der Bauchhöhle, noch einmal eine kurzfristige Relaxierung erforderlich ist. Besser ist es sicherlich, wenn man von vornherein die Dauer einer Operation abschätzen und das Toxiferin entsprechend dosieren kann, so daß sich eine Nachinjektion überhaupt erübrigt.

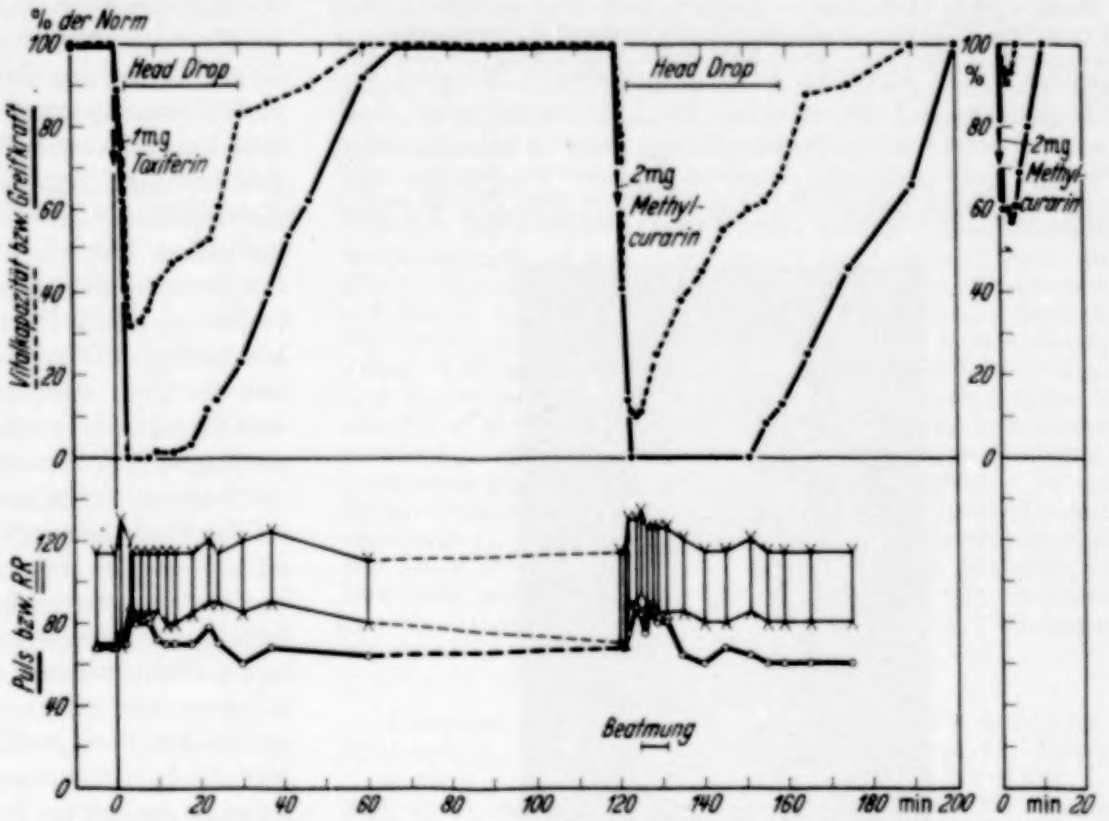


Abb. 6. Injektion von 1 mg Toxiferin; 2 Std später Nachinjektion von 2 mg Methylcurarin. Zum Vergleich daneben die Wirkung einer alleinigen Injektion von 2 mg Methylcurarin in (5 sec) an derselben Versuchsperson ●——● Greifkraft ●– – –● Vitalkapazität RR o——o Puls ×·····× Atemfrequenz

8. Nebenwirkungen. In Übereinstimmung mit den Befunden von WASER und HARBECK kamen auch wir bei unseren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Toxiferin — zumindest in den von uns verwendeten Dosen — keine Kreislaufwirkung hat; wir konnten keinen Blutdruckabfall und keine Änderung der Pulsfrequenz im Anschluß an die Injektion feststellen, im Gegensatz zu d-Tubocurarin und auch Methylcurarin, wo auch wir einen Blutdruckabfall von 15—25 mm Hg systolisch innerhalb der ersten 1 bis 3 min nach Injektionsende selbst nach kleinen Dosen beobachteten. Neueren Untersuchungen von LI und ETSTEN zufolge hat dies seine Ursache in einer Verminderung des Schlagvolumens ohne Änderung des peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz.

Gelegentlich sahen wir einen leichten Blutdruckanstieg, verbunden mit einer Frequenzsteigerung geringen Ausmaßes (nicht über 100/min) auf der Höhe der Curarewirkung, während die *Atmung* stark eingeschränkt war bzw. *assistiert* werden mußte. Diese Veränderungen waren besonders bei den ersten Versuchen nachweisbar und wohl psychisch bedingt (CO_2-Retention als Ursache ist weniger wahrscheinlich: durch das häufige Messen der Vitalkapazität kam es eher zu einer vermehrten Abgabe der CO_2); bei den späteren Versuchen konnte es dagegen vorkommen, daß eine Versuchsperson — mittlerweile daran gewöhnt — ihre Pulsfrequenz für die Dauer eines ganzen Versuches unverändert beibehielt, trotz verhältnismäßig starker Curarisierung. Auch nach höheren Toxiferindosen, die wir nur in Narkose gaben, konnten wir keine Kreislaufwirkungen feststellen, die man auf das Relaxans hätte zurückführen können.

Jedes Muskebrelaxans hat eine — mehr oder weniger starke — Histaminwirkung; jedoch erwies sich die des Toxiferin als vergleichsweise sehr gering. Klinisch war sie überhaupt nicht zu erfassen: selbst bei extrem rascher Injektion kam es nicht zu den für Histamin typischen subjektiven Beschwerden in Form von Hitzegefühl, Kopfschmerzen usw.; auch Erytheme oder Exantheme wurden nicht beobachtet. Subjektiv blieb die Injektion bis zum Wirkungseintritt überhaupt vollkommen symptomlos. Auch Schmerzen an der

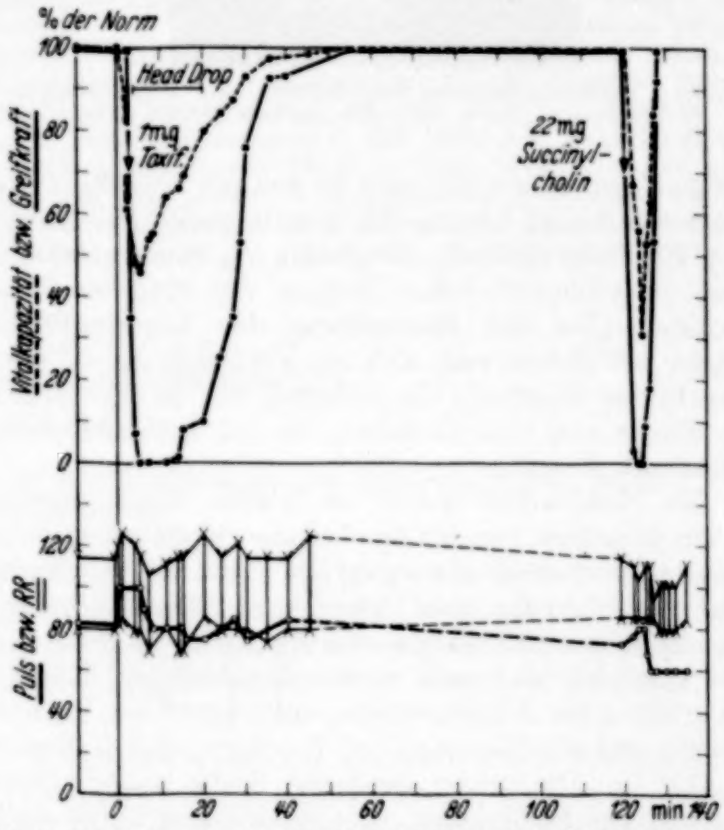


Abb. 7. Injektion von 1 mg Toxiferin; 2 Std später Nachinjektion von $^1/_2$ mg/kg Succinylcholin. Injektionsgeschwindigkeit 90 sec. Normale Succinylcholinwirkung.

Injektionsstelle oder Reizungen der Venenwand traten nicht auf. (Das Schwindelgefühl, das mit Eintritt der Augenmuskellähmung beginnt, ist Folge des Doppeltsehens, tritt bei Augenmuskellähmungen anderer

Genese ebenso auf und verschwindet, wenn die Versuchsperson die Augen schließt.)

Um die Histaminwirkung des Toxiferin überhaupt erfassen und vergleichen zu können, prüften wir Toxiferin neben anderen — natürlichen und synthetischen — nicht depolarisierenden Relaxantien im Intracutantest. Dabei injizierten wir äquivalente Mengen von Toxiferin, d-Tubocurarin, Methylcurarin und Gallamin verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung neben Kochsalzlösung und Histamin. Verglichen wurden die Substanzen in zwei verschiedenen Verdün-

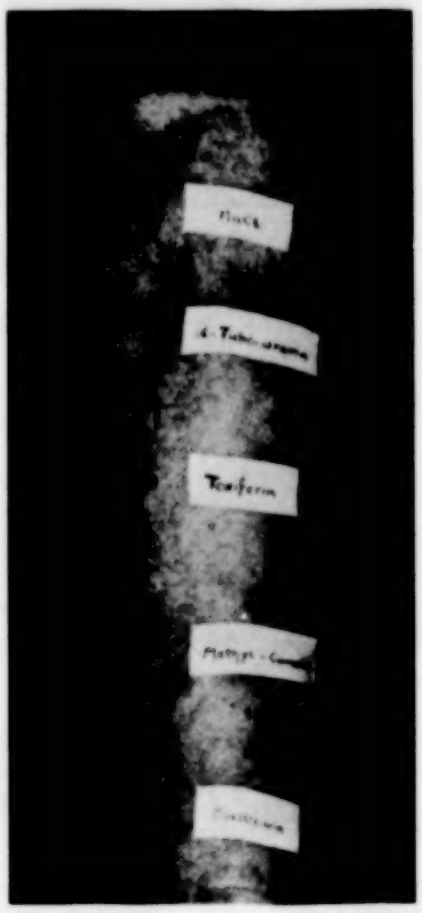


Abb. 8. Intracutanreaktionen nach Injektion äquivalenter Mengen Toxiferin, Gallamin, Methylcurarin und d-Tubocurarin

nungen, von denen die erste in den pro Injektion verwendeten 0,1 ml Lösung die relativ große Menge von 30 γ Toxiferin enthielt, die zweite $^1/_{10}$ davon, also 3 γ, bzw. die entsprechenden Mengen der anderen Relaxantien. (Bei der Herstellung der Verdünnungen gingen wir davon aus, daß im Vergleich zu d-Tubocurarin das Toxiferin die 10fache, das Methylcurarin die 3fache und das Gallamin die 0,25fache klinische Wirksamkeit hat.)

Die Reaktionen waren in beiden Verdünnungsreihen dieselben, nur bei den höheren Konzentrationen entsprechend stärker ausgeprägt. Auf die Kochsalzinjektion folgte nur eine kleine, unspezifische Rötung. Alle Relaxantien ergaben eine deutliche Rötung und eine Quaddel, und zwar waren Quaddel und Rötung am größten bei d-Tubocurarin, mittelgroß bei Methylcurarin und am kleinsten bei Toxiferin und Gallamin (s. Abb. 8). Die beiden letzteren Stoffe zeigten etwa gleich starke Reaktionen. Die Reaktionen waren nach 10—15 min voll ausgeprägt und klangen, entsprechend ihrer Intensität, innerhalb der nächsten 1—2 Std ab. Zunächst verschwanden die Rötungen und Quaddeln der Toxiferin- und Gallamin-Injektionen, dann die von Methylcurarin und zuletzt die von d-Tubocurarin. In der Reihe der höheren Konzentrationen war an der Injektionsstelle des d-Tubocurarin eine leichte Rötung noch nach 4 Std nachweisbar und überdauerte damit sogar die Wirkung der Injektion von reinem Histamin.

Auch bei diesen Versuchen erwies sich damit die Histaminwirkung des Toxiferin als besonders gering.

Eine weitere Nebenwirkung der Muskelrelaxantien ist die nach ihrer Anwendung gelegentlich beobachtete Verzögerung der Blutgerinnung allgemein einer Heparinfreisetzung zugeschrieben und für d-Tubocurarin und Gallamin von KOOTZ experimentell belegt durch Bestimmung der Gerinnungs- und Prothrombinzeit, die beide für die Dauer der Relaxierung verlängert gefunden wurden. Da auch Barbiturate, Äther und Opiate die Blutgerinnung beeinflussen (LEWY und CONROY), sind Bestimmungen in Narkose schwer zu beurteilen. Wir haben deshalb, allerdings nur bei einem Teil unserer Selbstversuche, Prothrombinbestimmungen nach der Zweiphasenmethode vorgenommen. Die Bestimmung der Gerinnungszeit gaben wir nach einigen anfänglichen Versuchen wieder auf, da die vorhandenen Methoden umständlich und wenig zuverlässig sind; wo sie durchgeführt wurden, ging die Verlängerung der Gerinnungszeit dem Prothrombinabfall parallel. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen; die Anzahl der Fälle (bis jetzt 8) ist noch viel zu gering, zumal da die Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfielen. Wir können sie deshalb nur mit Vorbehalt mitteilen: zu einem Prothrombinabfall kam es in jedem Fall; sein Ausmaß war jedoch sehr unterschiedlich und meist unbedeutend; er betrug in 6 von den 8 Fällen nur 5—10% (bei Dosen von 0,75 bis 1,35 mg = 17—23 γ/kg) und schwankte am gleichen Probanden nach derselben Dosis von 1 mg zwischen 5 und 23%. Nach der höchsten bei unseren Versuchen verabreichten Dosis von 1,5 mg (fraktioniert in 2 Dosen von 1 + 0,5 mg = 34 γ/kg) betrug der Prothrombinabfall allerdings immerhin 35%. Dabei handelt es sich jedoch um eine Einzelbeobachtung. Im Gegensatz zu den Befunden von KOOTZ bei d-Tubocuarin und Gallamin, wo das Maximum des Prothrombinabfalles schon nach 2,5 min festgestellt wurde, fanden wir das Maximum dieser Wirkung bei Toxiferin erst nach 1—2 Std. Die Normalisierung erfolgte innerhalb von $2^1/_2$—6 Std. Bestimmungen am folgenden Tag ergaben normale Werte oder eine Steigerung um 5% gegenüber dem Ausgangswert.

Diese Untersuchungen bedürfen, wie gesagt, noch der Ergänzung.

Schlußfolgerungen

Das neue synthetische Calebassenalkaloid C-Toxiferin I stellt in vieler Hinsicht eine Bereicherung des anaesthesiologischen Rüstzeuges dar. Da es zu den nichtdepolarisierenden Relaxantien gehört, ist seine Wirkung durch Anticholinesterasen aufhebbar, eine Eigenschaft, die von wesentlicher Bedeutung ist für ein derartig stark- und langwirkendes Mittel, das am nichtnarkotisierten Menschen die 10—15fache Wirksamkeit und die doppelte Wirkungsdauer des d-Tubocurarin zeigte.

Die lange Wirkungsdauer, besonders auf die Skelettmuskulatur, gewährleistet eine für lange Zeit gleichmäßige Muskelerschlaffung. Damit verbunden ist naturgemäß ein langsameres Abklingen der Wirkung, das bedeutet: länger anhaltende Restcurarewirkung. Was bei den Selbstversuchen auffiel und eigentlich das subjektiv Unangenehmste war, das war die lange

anhaltende Schlucklähmung, die noch lange besteht, nachdem die Atmung ausreichend möglich ist. Dies ist zwar bei den kürzer wirkenden Relaxantien im Prinzip ebenso, erlangt aber bei deren schnellerem Wirkungsverlust weniger Bedeutung. Man wird also bei der Toxiferinanwendung auch ganz leichte Restcurarewirkungen durch Anticholinesterasen aufheben, da sie durch ihre Dauer gefährlich werden können.

Bei der langen Wirkungsdauer des Mittels lassen sich Nachinjektionen meist vermeiden. Wo sie nötig werden, muß man mit einer starken Kumulierung rechnen, auch wenn an Stelle des Toxiferin Methylcurarin nachinjiziert wird. Die Dosis bei der Nachinjektion wird sich nach dem noch erforderlichen Grad der Relaxierung und der voraussichtlichen Operationsdauer richten und natürlich von Fall zu Fall verschieden sein; als Anhalt mag gelten, daß die Nachinjektion von 2 mg Methylcurarin bzw. $^1/_2$ mg Toxiferin 2 Std nach einer vollrelaxierenden Dosis Toxiferin eine etwa 1stündige Wirkung ergäb, die allen operativen Notwendigkeiten genügen dürfte. Man wird also diese Dosis kaum überschreiten müssen und oft mit geringeren Mengen auskommen, besonders bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Eine Nachinjektion von Succinylcholin zur Erzielung einer kurzfristigen Relaxierung ist möglich, wenn die Toxiferininjektion entsprechend lange zurückliegt. Dieses Verfahren ist allerdings wegen des entgegengesetzten Wirkungsmechanismus der beiden Relaxantien im ganzen unsicher.

Als besonders angenehm erwies es sich, daß das Toxiferin im Gegensatz zu den anderen gebräuchlichen Relaxantien keine Kreislaufwirkungen zeigte; dies erleichtert seine Anwendung auch bei schockgefährdeten Patienten. Auffallend gering war auch die Histaminwirkung, die subjektiv überhaupt nicht wahrnehmbar war. Bei vergleichender Prüfung im Intracutantest erwies es sich in dieser Hinsicht als ebenso günstig wie das Gallamin, ohne jedoch, wie erwähnt, dessen Nebenwirkung auf die Pulsfrequenz zu haben.

Aus den Eigenschaften des Toxiferin zeichnet sich sein zukünftiges Indikationsgebiet ab: in erster Linie langdauernde Eingriffe der großen Chirurgie und Dauercurarisierungen, etwa bei der Tetanusbehandlung. Über unsere Erfahrungen bei der klinischen Anwendung des Mittels werden wir in einer der nächsten Nummern dieser Zeitschrift berichten.

Summary. The synthetic Calabash alkaloid C-Toxiferine I enlarges the series of the non-depolarizing relaxants by being a drug of high intensity of effect, long duration of action and few side effects. Its effectiveness in the nonanaesthetized volunteer is 10—15 times greater than that of d-tubocurarine. The duration of action depends on the dose; with doses of 5.5 to 23 γ/kg body weight it was twice that of d-tubocurarine. The very rapid intravenous injection yielded a small increase of the intensity of action and a definite prolongation of the effect. The drug can be antagonized by anticholinesterases and can be combined with other non-depolarizing relaxants. The cumulative effect following reinjection is remarkably strong, this with reinjection of Toxiferine itself as well as with methylcurarine. An after-injection of succinylcholine is possible if it is given a very long time after the injection of Toxiferine. Effects on the circulation were not observed; there were likewise no subjective histamine effects. In the intracutaneous test the histamine effect was markedly less pronounced than that of d-tubocurarine and methylcurarine and about the same as that of gallamine. The properties of Toxiferine render it appropriate for surgical interventions of long duration and continuous curarization, as in the treatment of tetanus.

Literatur. Beer, E. J. de: Anesthesiology **20**, 416 (1959). Berlage, F., K. Bernauer, W. v. Philipsborn, P. Waser, H. Schmid u. P. Karrer: Helv. chim. Acta **42**, 394 (1959). — Bernauer, K., F. Berlage, W. v. Philipsborn, H. Schmid u. P. Karrer: Helv. chim. Acta **41**, 2293 (1958). — Brown, R. C.: Brit. J. Anaesth. **27**, 525 (1955). — Comroe, J. H., and R. D. Dripps: Anesthesiology **7**, 260 (1946). — Foldes, F. F.: Muscular relaxants in anesthesiology. 1957. — Anesthesiology **20**, 464 (1959). — Frey, R.: Anaesthesist **1**, 10 (1952). — Ergebn. Chir. Orthop. **38**, 286 (1953). — Frey, R., and R. Seeger: Canad. J. Anaesth. **8** 99 (1961). — Cah. Anesth. **9** (im Druck 1961). — Kalow, W.: Anesthesiology **20**, 505 (1959). — Kootz, F.: Anaesthesist **1**, 13 (1952). — Lewy, S., and L. Conroy: Anesthesiology **7**, 276 (1946). — Li, T. H., and B. Etsten: Anesthesiology **20**, 131 (1959). — McIntyre, A. R.: Anesthesiology **20**, 407 (1959). — Nachmansohn, D.: Anesthesiology **20**, 421 (1959). — Paton, W. D. M.: Anesthesiology **20**, 453 (1959). — Siebeck, R., u. R. Frey: Anaesthesist **2**, 138 (1953). — Taylor, D. B.: Anesthesiology **20**, 439 (1959). — Unna, K. R.: J. Amer. med. Ass. **144**, 448 (1950). — J. Pharmacol. exp. Ther. **98**, 318 (1950). — Waser, P., u. P. Harbeck: Anaesthesist **8**, 193 (1959). — Waser, P., u. U. Lüthi: Anaesthesist **6**, 103 (1957).

C-Toxiferin I in der klinischen Anaesthesie

Von **W. Hügin** und **P. Kissling**

Aus der Anaesthesieabteilung (Leiter: Priv.-Doz. Dr. W. Hügin) der Chirurgischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. R. Nissen)

Die Hauptalkaloide des Kalebassencurare, unter ihnen das C-Toxiferin I, stammen aus Pflanzen der Gattung Strychnos, aus der Familie der Loganiaceae.

In bezug auf den chemischen Aufbau ist das Toxiferin dem Strychnin, einem Alkaloid aus Strychnos nux vomica, verwandt. Währenddem Strychnin eine monomere Verbindung mit einem Grundgerüst aus 20 Kohlenstoffatomen darstellt, ist C-Toxiferin I, wie alle hochwirksamen Kalebassenalkaloide, ein dimeres Molekül mit einem Grundgerüst aus 40 C-Atomen.

Auch C-Toxiferin I enthält, wie d-Tubocurarin und Succinylcholin in einem Abstand von etwa 15 Å voneinander, 2 quaternäre Ammoniumgruppen. Es ist eine kristalline, weiße, in Wasser von 20°C zu 10% lösliche, seifenartig bitterschmeckende Substanz. Das Pharmakon ist mit Barbituraten mischbar. In reiner Form ist es bei Luftzutritt unbeständig, hingegen ist es in 0,1‰iger, wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur ohne Aktivitätsverlust einen Monat lang haltbar.

Ergebnisse klinischer Versuche mit C-Toxiferin I

Harbeck[1] veröffentlichte als erster Ergebnisse von klinischen Untersuchungen über C-Toxiferin I. Er berichtete über seine Erfahrungen, die er auf Grund 57maliger Anwendung des Relaxans gesammelt hatte. Mittels einer standardisierten Anaesthesietechnik (Lachgas und zur Narkoseeinleitung Thiopental) schuf er sich die Möglichkeit, die Wirkung des neuen Pharmakons in den verschiedenen Situationen zu vergleichen. Harbeck verwendete eine einheitliche Anfangsdosis von 2 mg C-Toxiferin I, bei reduziertem Allgemeinzustand des Patienten

[1] Waser, P., u. P. Harbeck: Anaesthesist **8**, 193 (1959).

nur 1 mg. Dabei dauerte die Relaxation zwischen 50 und 160 min. Als Erhaltungsdosen waren geringere Mengen nötig. In jedem Falle wurden am Schluß der Narkose zur Antagonisierung 5—10 mg Pyridostigmin gegeben. Stets konnte innerhalb 5 min die Spontanatmung wieder hergestellt werden. Recurarisierungen traten nicht ein. Der Autor richtete sein Augenmerk vor allem auf das Verhalten von Blutdruck, Pulsfrequenz und Atmung und stellte nur solche Blutdruck- und Pulsveränderungen fest, die nicht dem C-Toxiferin zuzuschreiben waren. Die Atmung war nach der Einleitungsdosis nicht immer vollständig gelähmt, sondern oft nur in ihrem Umfang eingeschränkt. Schon Harbeck erkennt in den Eigenschaften des C-Toxiferin I eine besondere Eignung zur Behandlung von Tetanus und spastischen Zuständen.

Anläßlich eines Symposiums machte Foldes folgende Angaben: Die Anfangsdosis beträgt 30 oder 40 γ/kg Körpergewicht und die Erhaltungsdosis nur 10 γ/kg. Bei dieser niedereren Dosierung ist die endotracheale Intubation ohne die Gefahr von Verletzungen möglich, hingegen schwieriger als nach 0,6 mg/kg Succinylcholin. Bei höherer Dosierung waren die Bedingungen für endotracheale Intubation merklich günstiger. Die Dosis von 30 γ/kg C-Toxiferin I bewirkte selten Atemstillstand, erst nach 40 γ/kg wurden 8 von 10 Patienten apnoisch. Diese Dosen stimmen nur für Lachgas-Narkose und wie beim d-Tubocurarin erniedrigen sie sich beträchtlich, wenn Narkosemittel verwendet werden, die die neuromuskuläre Blockade des C-Toxiferin I verstärken, wie z.B. Äther oder Halothan. Foldes gibt bei Halothannarkose eine Anfangsdosis von nur 10—15 γ/kg.

An der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik wurde C-Toxiferin I bei 67 Patienten verwendet. Die Erfahrungen von Harbeck und Foldes wurden dabei bestätigt. Die Indikation zur Relaxation mit diesem neuen Mittel wurde aber nur dann gestellt, wenn mit Sicherheit eine lange Operationsdauer vorausgesehen werden konnte, z. B. bei Arterienplastiken. Ferner kam C-Toxiferin I bei Tetanus zur Anwendung und bei Patienten, deren spontane Motorik mehrere Tage unterbrochen werden sollte.

Wegen des Gebrauchs eines automatischen Respirators, der nur bei vollkommener Relaxation zuverlässig arbeitet, wurde die Anfangsdosis mit 40—50 γ/kg, und die Erhaltungsdosis mit 15—20 γ/kg relativ hoch gewählt. Aber auch bei langdauernder Verabreichung derart hoher Dosen konnte man klinisch keine Nebenwirkungen beobachten. In dieser Hinsicht ist ein Dosierungsirrtum instruktiv: Anläßlich einer tagelangen Relaxation mit C-Toxiferin I und automatischer Beatmung sowie Kühlung auf leicht subnormale Temperaturen, erhielt ein erwachsener Patient mit schweren Verbrennungen in einer einzigen Nacht 25 mg des neuen Medikaments ohne klinisch feststellbare Nebenwirkungen. Es muß zugegeben werden, daß der Patient einige Tage darauf ad exitum kam, ein Ereignis, das leider bei der Schwere der Verbrennungen vorauszusehen war.

In 15 Fällen wurde die Muskelrelaxation mit C-Toxiferin I begonnen und später mit d-Tubocurarin weitergeführt, nämlich dann, wenn nach Abklingen der letzten Toxiferin-Gabe ein baldiges Ende der Operation vorausgesehen werden konnte. d-Tubocurarin wurde in den gleichen Dosen eingespritzt, als ob es schon von Anfang der Relaxation an gegeben worden wäre. Bei diesem Vorgehen waren keine ungünstigen Ereignisse zu beobachten.

Bei 7 Patienten wurde C-Toxiferin I während einer Halothannarkose verwendet. Auch wir konnten uns wie Foldes davon überzeugen, daß die Dosis auf die Hälfte der üblichen reduziert werden kann. C-Toxiferin I kann auch bei Äthernarkose in niederen Dosen angewendet werden (15—20 γ/kg zu Beginn und 5 γ/kg zur Fortsetzung der Relaxation). Während der Blutdruck bei der Halothannarkose auf eine Injektion von d-Tubocurarin sofort sinkt, bleibt diese Reaktion nach C-Toxiferin I aus. Die Schonung der Sympathicusganglien ließ sich auch indirekt bei Messungen des Herzschlagvolumens nachweisen. Wie schon erwähnt, erfolgt auf d-Tubocurarin eine mäßige Arteriolenentspannung als Ausdruck einer geringen Ganglienblockade, d. h. eine Verminderung des peripheren Strömungswiderstandes. Diese Reaktion ist in der Lage, den Effekt von Barbituraten auf den Gefäßwiderstand zu kompensieren, oder anders ausgedrückt: die durch Barbiturate ausgelöste Konstriktion wird durch d-Tubocurarin verhindert (Hügin)[1]. Anders ist es bei C-Toxiferin I: hier tritt auf Thiopental die charakteristische Senkung des Schlagvolumens ein, die, unter Berücksichtigung des Blutdruckes, als Ausdruck einer erhöhten Gefäßresistenz betrachtet werden muß.

Als Antagonist des C-Toxiferin I wurde meist Neostigmin verwendet; Pyridostigmin hatte, selbst in Dosen von 10—20 mg keine so gute antagonisierende Wirkung wie Neostigmin. Die Atmung war nach Pyridostigmin weniger tief und unregelmäßig. Allein bei Neostigmin besteht bei seiner kürzeren Wirkung gegenüber Pyridostigmin die Gefahr der Recurarisierung, die wir in einem Fall, etwa 25 min nach der Neostigmingabe beobachten konnten. Dabei ist zu sagen, daß C-Toxiferin I in diesem Falle ungewöhnlich hoch dosiert worden war.

Die pharmakologischen Eigenschaften des C-Toxiferin I scheinen von vornherein zur Bekämpfung muskulospastischer Zustände besonders geeignet. Wir waren bisher nur dreimal in der Lage, diesen Effekt zu prüfen, und zwar bei älteren Patientinnen mit multipler Sklerose, die an stark ausgeprägten Spasmen im Gebiet der Adductoren litten. Diese Spasmen wurden durch intramuskuläre Injektion von 20 γ/kg C-Toxiferin I während gut 6 Std stark gemildert, so daß Lagerung und Pflege der Patientin wesentlich erleichtert waren. Die antispastische Behandlung erfordert weit kleinere Dosen als die Relaxation bei Narkose, und da C-Toxiferin I schon in der Relaxation während der Narkose in bezug auf die Schonung der Atemmuskulatur günstig abschneidet, erscheint es hier besonders zweckmäßig. Eine bedenkliche Beeinträchtigung der Atmung ist nach kleinen, intramuskulären Gaben nicht zu erwarten.

Zum Schluß bleibt noch die Frage zu beantworten, inwiefern C-Toxiferin I die Anforderungen erfüllt, die wir an ein ideales Muskelrelaxans stellen.

In zwei Punkten stimmt es mit dem Ideal überein: Es ist ein depolarisationshinderndes, ungewöhnlich selektiv wirkendes Relaxans. Hingegen beeinträchtigt es die Atmung in den bei Narkose notwendigen Dosen, und die Elimination ist von einer ausreichenden Nierenfunktion abhängig. Was C-Toxiferin I am meisten von einem idealen Relaxans unterscheidet, ist seine lange Wirkungsdauer, damit verbunden die fehlende Steuerbarkeit und der Zwang zum Gebrauch eines Antagonisten.

Dementsprechend kann dieses Mittel nicht universell gebraucht werden. Im Gegenteil: Wir möchten auf Grund der bisherigen Erfahrungen glauben, daß es außer zur Bekämpfung von Muskelspasmen

[1] Eger, W., u. W. Hügin: Anaesthesist 9, 30 (1960).

in der Medizin und Neurologie, bei chirurgischen Operationen nur bei sicher langer Operationsdauer zweckmäßig ist.

Summary. C-Toxiferine I is a very potent, long acting relaxant of the non-depolarizing type. Originally extracted from Calebash Curare it has recently been synthetized. Toxiferine has been used in 67 patients for muscular relaxation during anaesthesia and in three patients against severe spasticity due to multiple sclerosis. The induction dose is about 40 γ/kg, for maintenance repeated doses of 15 γ/kg will do. The effect of Toxiferine in clinical doses is very selective, therefore it can be used during an ether or halothane anaesthetic without alteration of the circulation. The muscular relaxation is easily reversed by neostigmine.

Intramuscular injections of C-Toxiferine I in doses of about 20 γ/kg are apt to relieve neurogenic muscular spasms.

Toxiferine is indicated in operations which will certainly excede one hour.

Schockprophylaxe mit Hydrocortison, Vitamin C und PAM und ihr Nachweis durch Kontrolle der Plasmacholinesteraseaktivität*

Von F. Holle

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth)

Mit 6 Textabbildungen

Wie von uns erstmalig 1953 mitgeteilt wurde, läßt sich der Schweregrad eines postoperativen Schocksyndroms an dem Ausmaß des Absinkens der Plasmacholinesteraseaktivität ablesen. Eine präoperative Bestimmung der Ausgangslage sowie eine fortlaufende postoperative Kontrolle der Fermentaktivität erleichtert einerseits die Erfassung des Operationsrisikos, andererseits die Steuerung des postoperativen Schockgeschehens. Präoperativ haben wir 3 Gruppen unterschieden, von welchen die erste Aktivitätswerte unter 60—80 μMol, die zweiten Werte zwischen 80 und 140 μMol, die dritten Werte über 140 μMol aufweist. Nach unseren bisherigen Erfahrungen entsprechen die Werte der Gruppe II der Normsituation, so daß man bei allen gefährdeten Patienten und vor großen Eingriffen bemüht sein soll, den Patienten präoperativ in diesen Bereich einzusteuern. Wir konnten auch zeigen (Abb. 1 rechts oben und rechts unten), daß dies durch präoperative Gaben von Bluttransfusionen, Infusion von Eiweiß (speziell Albumin), Magnesiumion, Androgenen (speziell Durabolin), Hydrocortison und Vitamin C in den meisten Fällen gelingt. Während bei nichtvorbereiteten Patienten die Fermentaktivität bereits innerhalb der ersten 3 Tage oft sehr abrupt abstürzt (vgl. Abb. 1 links oben), gelingt es, durch vorbereitende Maßnahmen und Einsteuerung der Patienten in einen Bereich zwischen 80 und 140 μMol den postoperativen Sturz weitgehend zu eliminieren und das gesamte Geschehen des Operationsschocks dementsprechend zu bremsen bzw. aufzuheben (vgl. Abb. 1 rechts oben und rechts unten).

Im weiteren hat uns analog zu diesen Ergebnissen die Frage beschäftigt, durch eine gezielte prä-, intra- und postoperative Aktivierung der Esterase selbst, die Verhältnisse noch weiter dahingehend zu verbessern, daß an Stelle der postoperativen Aktivitätsminderung in dieser Phase sogar eine Steigerung der Fermentaktivität zustande kommt. Wir haben daher den Einfluß eines *Esteraseaktivators* Pyridin-aldoxim-2-methyljodid (PAM) untersucht, weil erwartet werden durfte, daß die gewünschte Wirkung eventuell durch dieses esteraseaktivierende Prinzip erreicht werden könnte. PAM wird von der Fa. Bayer als Antidot gegen Vergiftungen mit E 605 hergestellt. Es ist in der Lage, die durch organische Phosphorsäureester (Alkylphosphate) phosphorylierte und damit blockierte Cholinesterase in vitro und in vivo zu reaktivieren, indem sie den Phosphorsäurerest vom Ferment ablöst. Da derartige Phosphatreste auch beim Zerfall von

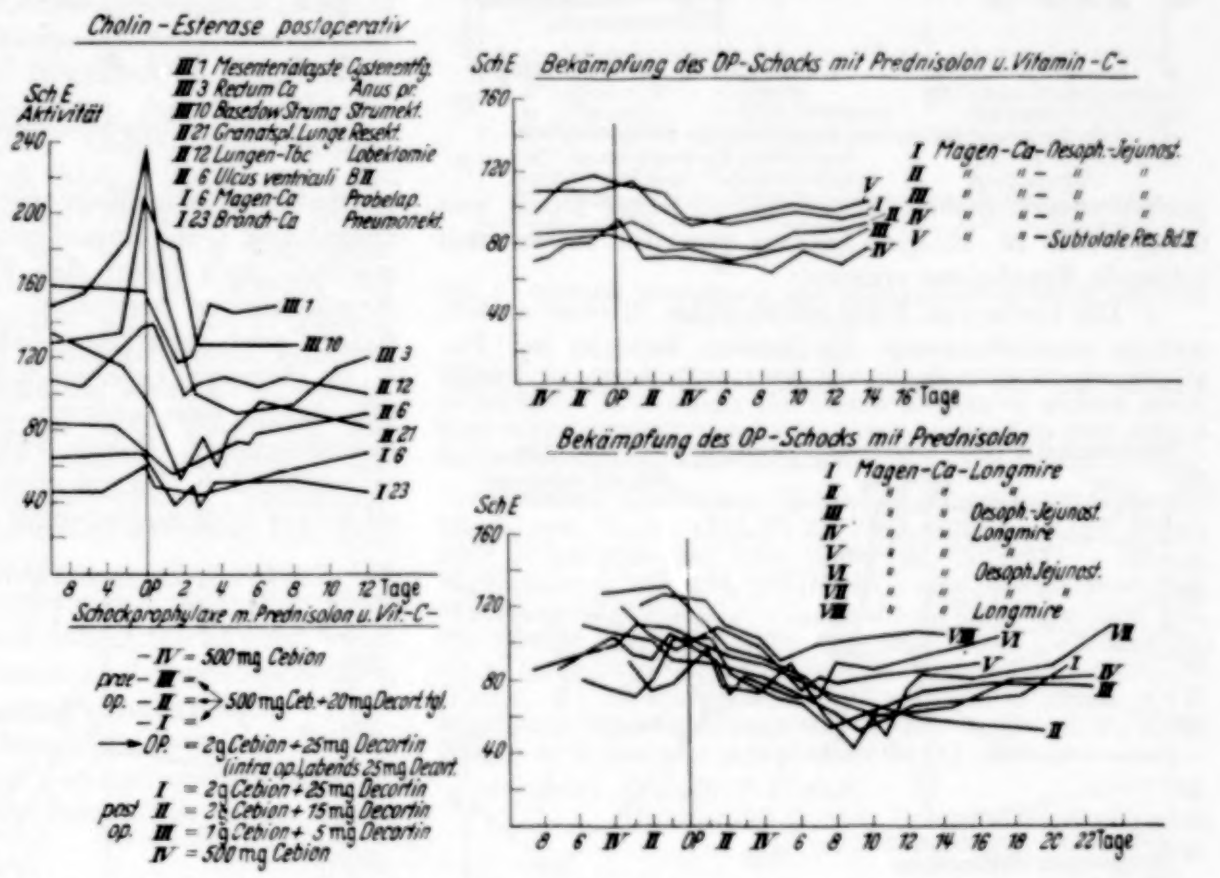


Abb. 1. Links oben: Unvorbereitete Patienten. Links unten: Schockprophylaxe mit Vitamin C und Dekortin (Schema). Rechts oben: Schockprophylaxe mit Prednisolon und Vitamin C. Rechts unten: Schockprophylaxe mit Prednisolon

* Nach einem Referat, gehalten auf der Tagung der Mittelrheinischen Chirurgenvereinigung am 1. Oktober 1960 in Tübingen.

Nucleoproteiden und Phosphatiden entstehen und diese für die postoperative Aktivitätsminderung der Esterase zum Teil verantwortlich sein dürften, konnte angenommen werden, daß sich PAM auch als Antischocksubstanz bewähren würde. Durch tägliche präoperative Zufuhr von PAM bei Patienten mit subnormalen Esterasewerten und durch konsequente

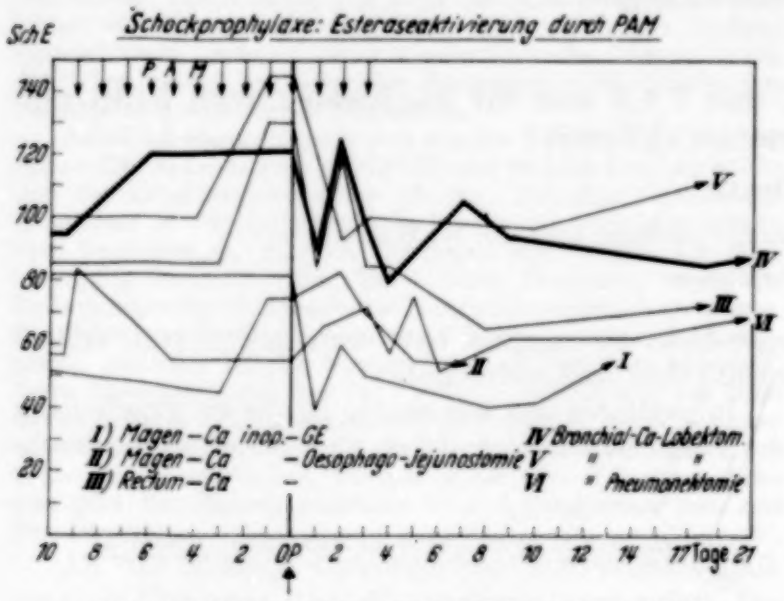


Abb. 2. Schockprophylaxe durch alleinige Gabe von PAM

postoperative Zufuhr von PAM in einer Dosis von 0,5 g PAM in 1%iger Lösung pro die ließen sich folgende Ergebnisse erzielen:

1. Die Gabe von PAM allein (Abb. 2) ohne anderweitige anabolisierende Medikation bewirkt bei *Patienten mit im übrigen nicht beeinträchtigter Leber-*

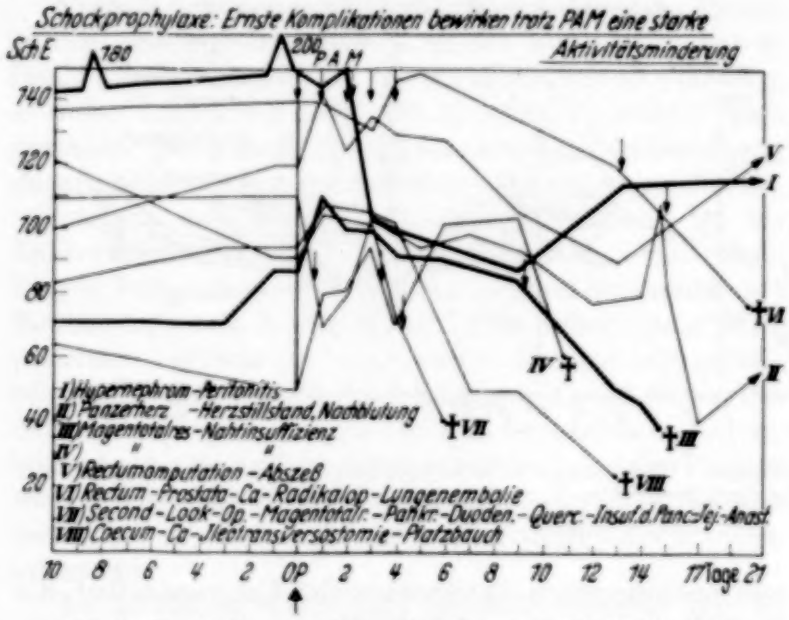


Abb. 3. Ernste Komplikationen bewirken trotz PAM eine starke Aktivitätsminderung

funktion eine deutliche Esteraseaktivierung. Der postoperative Esterasesturz kann jedoch trotz postoperativer Applikation von PAM nicht völlig unterdrückt werden Bei den hier gezeigten 6 Patienten war der klinische Verlauf zwar komplikationsfrei, es konnte jedoch keine völlige Stabilisierung von Kreislauf, Blutdruck und subjektivem Befinden der Patienten erreicht werden.

2. Auch bei Eintreten *ernsterer Komplikationen* (Abb. 3) (Nahtinsuffizienz, Mediastinitis, Peritonitis, Pneumonie, Thromboembolie usw.) kommt der charakteristische Esterasesturz trotz Gabe von PAM zustande, wie wir dies aus den Verlaufskontrollen von Fällen schon kennen, welche die Substanz nicht erhalten hatten. Die Aktivitätsminderung hält bis zum Einsetzen der Erholungsphase an bzw. nimmt sie bis zum Exitus noch weiter zu. Diese Feststellung ist ein erneuter Beweis des Wertes der fortlaufenden Esterasekontrolle für die Erkennung postoperativer Komplikationen. Es gelang uns, auf diese Weise in mehreren Fällen auf das Eintreten thromboembolischer Ereignisse bzw. beginnende Nahtinsuffizienzen

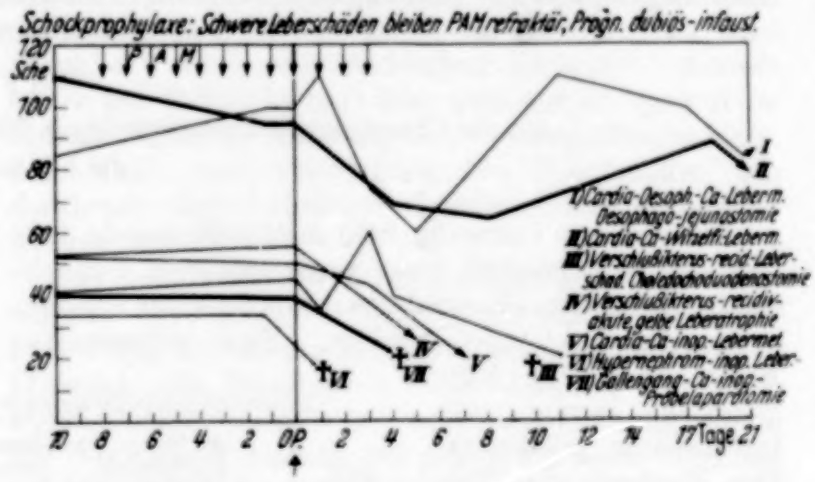


Abb. 4. Schwere Leberparenchymschäden bleiben PAM-refraktär

nach abdomineller Magentotalresektion oder abdominothorakalen Oesophago-Gastrostomien aufmerksam zu werden, noch bevor das Ereignis klinisch manifeste Erscheinungen hervorrief. Die Komplikation konnte darum noch rechtzeitig behoben werden.

3. *Schwere Leberparenchymschäden* (Abb. 4) sind oft durch eine extrem niedrige Fermentaktivität charakterisiert. Solche Fälle bleiben gegenüber PAM refraktär, d. h. die präoperative Gabe von PAM führt zu keiner oder nur zu einer sehr geringen Aktivierung

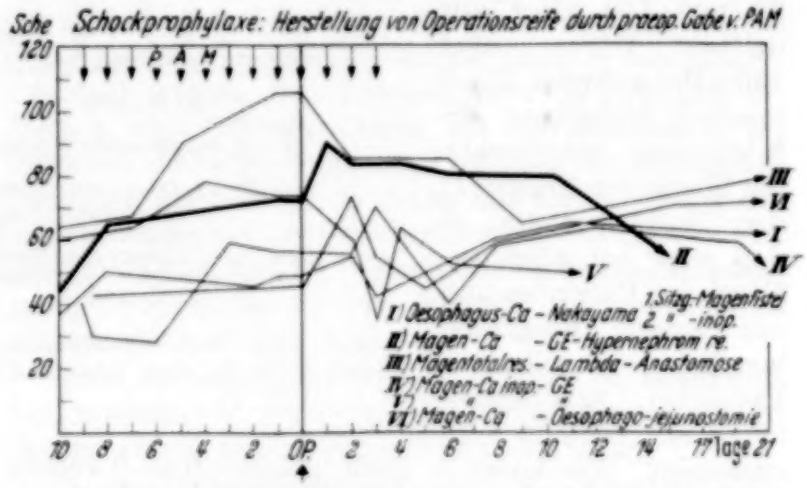


Abb. 5. Herstellung von Operationsreife durch präoperative Gabe von PAM

des Fermentes. Diesen Umstand können wir uns diagnostisch und prognostisch zunutze machen, indem wir so einen bestehenden Leberschaden rechtzeitig erkennen und die Indikation entsprechend einengen. Nachdem die üblichen Leberfunktionsproben (Takata, Weltmann, Thymol, Bilirubin, Bromthalein) in dieser Hinsicht dem Chirurgen meist keine sehr zuverlässige Handhabe bieten, erscheint der Hinweis wichtig, daß eine PAM-refraktäre Leber mit großer Wahrscheinlichkeit eine erhöhte Gefährdung durch Leberversagen und daher eine dubiöse Prognose bedeutet. In den gezeigten Verläufen handelt es sich um pathologisch-anatomisch gesicherte, schwerste Leberparenchym-

schäden, bei welchen die präoperative PAM-Gabe ein Refraktärbleiben aufdeckte. Der Eingriff wurde zunächst noch in Unkenntnis der Bedeutung dieses Phänomens trotzdem unternommen und infolge hepatorenalen Syndroms bzw. Leberkomas in der Mehrzahl der Fälle nicht überstanden. In Zukunft werden wir derartige Fälle einer noch längeren Vorbehandlung unterziehen und bei Ausbleiben einer Besserung auf jeden Eingriff verzichten.

4. Bei reduziertem Allgemeinzustand und *niedrigen Esteraseausgangswerten* (Abb. 5), im übrigen aber noch leistungsfähiger Leber, kann durch Zufuhr von PAM die Esteraseaktivität präoperativ rasch gesteigert und die Herstellung von Operationsreife erleichtert werden. Dann kann bei entsprechender sonstiger Operationsvorbereitung auch ein großer Eingriff vielfach noch komplikationslos überstanden werden. Diese Tatsache spricht ebenfalls dafür, daß die Esteraseaktivierung durch PAM bzw. das Refraktärbleiben gegenüber PAM als indirekter Leberfunktionstest gewertet werden kann.

5. Vom Standpunkt der *Schockprophylaxe* (Abb. 6) werden *optimale* Verhältnisse erreicht, wenn der Patient präoperativ in den Normbereich eingesteuert wird; wenn eine Stabilisierung des hypophysärhormonalen Systems durch Gaben von Hydrocortison und Vitamin C (vgl. Abb. 1 links unten) erreicht und der postoperative Esterasesturz durch Gabe von PAM während der ersten 5 postoperativen Tage in einen postoperativen Anstieg der Esteraseaktivität umgewandelt wird. In 17 Fällen, von welchen 11 in Abb. 6 dargestellt sind, konnten derartige Bedingungen geschaffen werden. Sämtliche Patienten haben, obwohl es sich durchweg um große, geriatrische Eingriffe (Pneumonektomie, totale und erweiterte totale Magenresektion, abdominothorakale Oesophagogastrostomie) handelte, den Eingriff ohne jede Komplikation überstanden. Die Esteraseverlaufskurven zeigen, daß das Ziel einer optimalen Schockprophylaxe dann erreicht wird, wenn an Stelle eines Esterasesturzes in der postoperativen Phase eine Fermentaktivierung erreicht wird.

Es darf also — vorbehaltlich weiterer Untersuchungen über diese Frage — angenommen werden, daß PAM eine Substanz ist, welche in unsere Maßnahmen der Schockbekämpfung zweckdienlich mit eingebaut werden kann. An unserer Klinik konnte durch die beschriebenen Maßnahmen die Gesamtmortalität für Risikofälle von 17,2% auf 7,9% gesenkt werden.

Summary. Every non-specific shock causes a diminuition of plasmacholinesterase-activity. Therefore the decrease of the ferment demonstrates the degree and extent of a postoperative shock. Besides plasmasubstitution, bloodtransfusion, hormones a.s.o. best shockprophylaxis before and after operation is the stabilisation of the neuro-hormonal system by application of Vit. C (1,0 gr. p. d.), Hydrocortison (25—50 mg. p. d.) and nowadays PAM (Pyridin-aldoxim-2-methyliodide, Fa. Bayer-Hoechst). The latter is an esterase activating substance by which the postoperative decrease of ferment activity can be turned to an increase and the shock-syndrom practically eliminated. Accordingly the clinical course of serious cases, even major surgery in geriatric cases, is going on only with a minimum of complications.

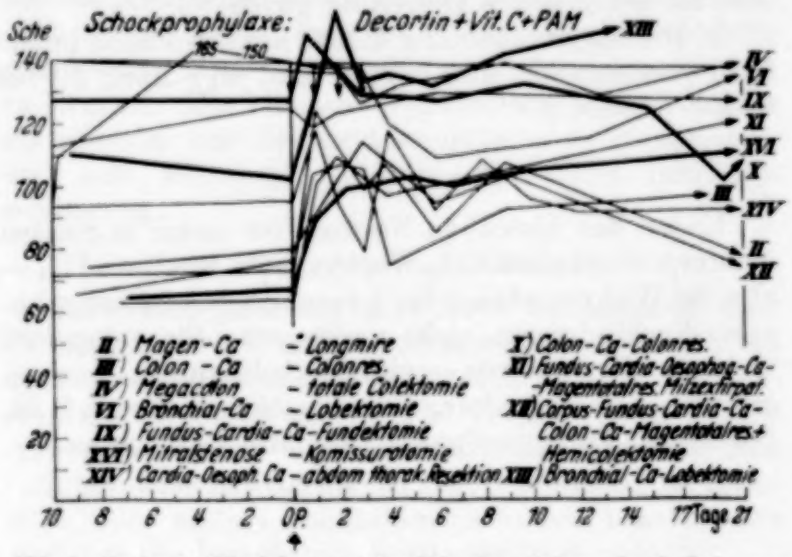


Abb. 6. Optimale Eliminierung jedes Schockgeschehens durch Gabe von Decortin + Vitamin C + PAM

Literatur. ERDMANN, W. D., F. SAKAI u. F. SCHELER: Dtsch. med. Wschr. **1958**, Nr 32, 1359—1362. — HAUS, W. H., u. H. J. LEPPELMANN: Klin. Wschr. **35**, 65 (1957). — HOLLE, F.: Z. ges. exp. Med. **115**, 107 (1949). — Ber. physik.-med. Ges. Würzburg 67 (1954/55). — Langenbecks Arch. klin. Chir. **284**, 239 (1956); **289**, 696 (1958); **292**, 873 (1959). — HOLLE, F., u. A. DOENICKE: Ergebn. Chir. u. Orthop. **43** (1960). — HOLLE, F., G. HEINRICH, F. BECKER, M. KOHFAHL u. F. ESSLINGER: Thoraxchirurgie **6**, 6 (1959). — HOLLE, F., K. H. STAHM u. E. TEUFEL: Anaesthesist **3**, 113 (1954).

Anschrift: Prof. Dr. F. HOLLE,
Direktor der Chirurg. Univ.-Poliklinik München

Verlängert Halothan* die Wirkungsdauer kurzwirkender Muskelrelaxantien vom Suxamethonium-Typ**

Von ERICH KIRCHNER und KARLHEINZ MÜLLER

Aus der Anaesthesieabteilung (Leiter: OA. Dr. H. OEHMIG) der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. M. SCHWAIGER)

In der Diskussion um die Eigenschaften des Halothans hält sich hartnäckig die Meinung, es verlängere die Wirkung der Suxamethonium-Verbindungen.

Wir überprüften deshalb an 300 Patienten zwischen 12 und 40 Jahren — 176 waren weiblichen, 124 männlichen Geschlechts — die Wirkungsdauer dreier kurzwirkender Muskelrelaxantien[1] unter Halothan-Lachgas-Sauerstoff-Narkose im halbgeschlossenen Kreissystem.

Folgende Bedingungen wurden eingehalten:

1. erfolgte in jedem Fall eine einmalige Injektion von 1 mg/kg Körpergewicht.

2. Die Halothan-Narkose mußte 30 min aufrechterhalten worden sein, bevor die Injektion erfolgte.

3. Die Patienten mußten sich im Narkose-Stadium III_1 (nach GUEDEL) befinden.

Als Kriterien dafür dienten uns: Blutdruck und Puls nahe dem Ruhewert, Bulbi geradeausstehend, Pupillen eng, Atemfrequenz zwischen 16 und 26/min, Extremitätenmuskulatur entspannt.

* Halothan der Farbwerke Hoechst, Frankfurt a. M.-Hoechst, denen wir auch für die Versuchsmuster danken.

** Suxamethonium = Succinylcholin.

[1] Lysthenon (Österreichische Stickstoffwerke Linz); Pantolax (Reis, Berlin); Succinyl-Asta (Asta-Werk, Brackwede).

4. Die endexspiratorischen CO_2-Werte mußten um 5 Vol.-% liegen (Kontrolle mit dem URAS-M).

5. Das Atemzeitvolumen wurde fortlaufend mit dem Dräger-Volumeter gemessen.

Unter diesen Bedingungen wurden die Patienten nach der Relaxansinjektion unter Verwendung eines geeichten Faltenbalges über die Maske mit Überdruck beatmet. Die Beatmung wurde so eingerichtet, daß das Atemzeitvolumen und die endexspiratorischen CO_2-Werte konstant blieben.

Ergebnisse

1. Die Wirkungsdauer der 3 untersuchten Präparate ist bei gleicher Dosierung gleich.

2. Die Spontanatmung kehrte in allen Fällen innerhalb von 4,5—5,5 min zurück und war nach 30 bis 90 sec suffizient.

Besprechung

Unter der Halothan-Narkose ist unter normalen endexspiratorischen CO_2-Werten — im Stadium III_1 — also die Wirkungsdauer der 3 verwendeten Suxamethonium-Verbindungen nicht verlängert. Sie entspricht vielmehr der, die wir — gleiche Bedingungen vorausgesetzt — unter anderen Kombinationsnarkosen (z. B. Barbiturat-Lachgas-Suxamethonium) beobachten.

Eine scheinbare Verlängerung der Wirkungsdauer kann vorgetäuscht sein:

1. durch unabsichtliche Hyperventilation mit CO_2-Werten unter 4 Vol.-%,

2. durch eine Atemdepression bei zu tiefer Halothan-Narkose,

3. durch Überlagerung mit anderen atemdepressorisch wirkenden Medikamenten (z. B. Barbituraten usw.).

Wir wissen aus unserem täglichen Umgang mit Halothan, daß man im Stadium III_1 die Spontanatmung — von einem Atemzug zum anderen — zu einer kontrollierten Atmung (Beatmung) machen kann. Die kontrollierte Atmung kann nicht nur manuell, sondern auch mit einer Beatmungsmaschine erreicht werden. Wir haben eine Vielzahl von Patienten (wir berichten darüber an anderer Stelle) unter Halothan stundenlang mit der Maschine beatmet, ohne daß dazu Relaxantien nötig gewesen oder Abwehrreaktionen aufgetreten wären. Diese Beobachtung unterstreicht, daß die Suxamethonium-Wirkung nicht verlängert sein muß, wenn man die Rückkehr der Spontanatmung verzögert findet.

Summary. In clinical experimental examinations the action-time of Suxamethonium under Halothane-Anaesthesia in III_1 was measured. Authors did not find any prolongation, if the end-exspiratory CO_2 was about 5 volumes percent.

Der Platz der Halothan-Narkose im mittleren Krankenhaus

Von G. SEGMÜLLER

Aus der Chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Chur (Chefarzt: PD. Dr. M. ALLGÖWER) und der Abteilung für Anaesthesie (Leiterin: Dr. M. KRINGS)

1. Halothan als Inhalationsnarkoticum

Die Einführung des neuen Inhalationsnarkoticums Halothan (Fluothane) (2-Brom-2-Chlor-1,1,1-Trifluoräthan) brachte keine wesentlichen Änderungen auf dem Gebiete der Anaesthesiologie. Halothan kann aber als interessante und nützliche Bereicherung in der Reihe der heutigen Anaesthesiemittel bewertet werden. Hinsichtlich Wirkungsweise ist ein Vergleich mit anderen halogenierten Narkotica durchaus zulässig, und die Verabreichung des Mittels erfährt einzig durch seine viel stärkere narkotische Wirksamkeit Modifikationen.

Die Kriterien zur Beurteilung und Charakterisierung der Substanz als Narkoticum bleiben die gleichen wie für Chloroform oder Äther, nämlich: Siedepunkt, spezifisches Gewicht, Dampfdruck bei Zimmertemperatur, Öl-Wasserlöslichkeitskoeffizient, Entzündbarkeit und Explosivität bei gegebenem Mischungsverhältnis mit Luft oder O_2 und chemische Beständigkeit des Dampfes in Gegenwart des Absorberkalks. Die Arbeit am Versuchstier, wie auch anschließend in der Klinik, folgte ebenfalls bekannten Richtlinien, nämlich Ermittlung der Wirkung auf das Atemzentrum, das kardiovasculäre System und das autonome Nervensystem. Wie bei allen übrigen Inhalationsnarkotica mußten mögliche funktionelle und anatomische Veränderungen der hochdifferenzierten parenchymatösen Organe wie Leber und Nieren durch zahlreiche Versuchsanordnungen erfaßt werden. Die An- und Abflutungszeit des Mittels wurde verglichen mit den bereits bekannten Substanzen (z. B. Chloroform), ebenso das Ausmaß der Schleimhautreizung am respiratorischen Trakt, das Verhalten der Larynxreflexe und nicht zuletzt die Störungen beim Erwachen (Exzitation und Erbrechen).

Der Blutlöslichkeit des Halothan[6, 28] kommt eine bemerkenswerte praktische Bedeutung zu. Diese liegt für Halothan zwischen derjenigen von Chloroform und Cyclopropan und entspricht somit einer mittleren Löslichkeit. Hohe Löslichkeit (z. B. Äther) einer Inhalationssubstanz wird zu einem Hauptfaktor langsamer, verzögerter Narkoseeinleitung, weil eine enorme Menge Gas (oder Dampf) zur Sättigung der gesamten Gewebeflüssigkeit und des Blutes absorbiert werden muß. Das Gleichgewicht zwischen alveolärer Dampfkonzentration und Blut (und somit Gewebe) stellt sich erst nach geraumer Zeit ein. Niedrige Löslichkeit andererseits führt rasch zu diesem Gleichgewicht, weil wenig Dampf zur Lösung im Plasma gelangt. Daher reflektieren sich Änderungen der alveolären Dampfkonzentrationen rasch in der Höhe des Blutspiegels; Narkosestadien ändern ebenso prompt und die Erhaltung einer gleichmäßigen Narkosetiefe fällt viel schwerer als beispielsweise mit Äther. Die erwähnte mittlere Löslichkeit des Halothan darf daher als eine seiner vorteilhaften Eigenschaften gewertet werden. Seine sehr hohe narkotische (vor allem hypnotische) Wirksamkeit aber hat wiederum zur Folge, daß relativ geringen Schwankungen der Blutkonzentration viel stärkere narkotische Effekte folgen als dies bei ähnlichen Schwankungen anderer Inhalationssubstanzen zutrifft.

Ähnlich dem Cyclopropan besitzt auch Halothan eine sensibilisierende Wirkung auf das kardiale Reizleitungssystem. Das Auftreten von multifokalen und ventrikulären Extrasystolen ist jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit an abnorm hohe CO_2-Spiegel im Blute gebunden und daher vermeidbar[3, 13, 14]. Adrenalin als Vasopressor ist dennoch kontraindiziert und kann gefahrlos durch das peripher angreifende Methoxamine ersetzt werden.

Eine Herabsetzung des Blutdrucks um 20 mm Hg im Mittel wird während der Halothan-Narkose nahezu zur Regel. Der periphere Gefäßwiderstand ist meßbar reduziert Es ist dabei sowohl die parasympathomimetische wie die geringgradige ganglienblockierende Wirkung des Halothan beteiligt[23]. Die Ganglienblockade durch Halothan allein ist klinisch kaum manifest. Sie tritt aber um so gefährlicher in Erscheinung, sobald gleichzeitig echte ganglienblockierende Substanzen einschließlich d-Tubocurarin verabreicht werden.

Eine weitere Ursache für den Blutdruckabfall wird von manchen Autoren in einer direkten, relaxierenden Wirkung des Halothan auf die glatte Muskulatur der peripheren Gefäße gesehen[9].

Das neue halogenierte Inhalationsnarkoticum scheint uns also einer „idealen Anaesthesie" keineswegs näherzubringen, ist doch der Wirkungsort vorwiegend zentral und somit gefolgt von zahlreichen Nebenwirkungen, die unerwünscht sind, und sich einer gezielten Kontrolle völlig entziehen. Wir schaffen weiterhin einen in gewissem Sinne unphysiologischen Zustand, der sich auf weit mehr lebensnotwendige Funktionen des Organismus auswirkt, als wir es wünschen (Kreislauf- und Atemzentrum usw.). Man darf sich somit fragen, welches der Sinn dieser „Neuerung" ist und welcher „Indikationsbereich" dem Halothan überhaupt zukommt.

2. Berechtigung der Halothan-Narkose

Den Verfechtern der Halothan-Narkose wird vorgeworfen, daß sie das Rad der Entwicklung zurückdrehen, indem sie ein neues allgemein betäubendes Narkoticum mit unvollständig kontrollierbaren Nebenwirkungen in die Klinik einführen, obwohl die Bestrebungen derzeit auf eine „absolut *selektive* und pharmakologisch kontrollierte" Anaesthesie hinzielen. Der Einwand besteht nicht zu unrecht. Die selektiv angreifende Schmerzbekämpfung hat schon mit der Ära der Lokalanaesthetica begonnen. Die afferenten Schmerzbahnen kommen dabei gezielt, selektiv zur Ausschaltung. Wenn auch über den Weg der Resorption der Lokalanaesthesie toxische, nicht leicht kontrollierbare Nebenerscheinungen auftreten können, so ist es trotzdem verwunderlich, daß gerade heute die Möglichkeiten der lokalen Anaesthesie verbunden mit Dämmerschlaf keineswegs mehr voll ausgenützt werden[16]. Den wichtigsten Impuls erhielt die „gezielt angreifende kontrollierte Anaesthesie" durch die Einführung von Curare und anderen Relaxantien, Ganglienblockern usw.[22]. Erreicht ist dieses Ziel aber noch keineswegs, wenn wir unter idealer, gezielter Anaesthesie eine abgestufte, getrennte Einwirkung auf Schlaf Muskelerschlaffung und Reflexausschaltung verstehen. Erzielen wir doch vollkommene Muskelerschlaffung nur unter Zuhilfenahme solch hoher Dosen von Curare[22], daß wiederum unerwünschte Nebenwirkungen auftreten können, nämlich möglicherweise depressorische Wirkungen auf das ZNS, und partielle Blockierung auch der autonomen Ganglien mit den entsprechenden Veränderungen des peripheren Gefäßwiderstandes. Dazukommt, daß auch bei höchster Curaredosierung und exakter Hyperventilation das vago-vagale Reflexgeschehen nicht vollständig beherrscht werden kann. Weitere Unvollkommenheiten unserer derzeitigen „idealen Anaesthesie" beruhen darauf, daß wir noch fast ausschließlich auf Handbeatmung angewiesen sind, die im Gegensatz zu einem modernen Beatmungsgerät keine negative Druckphase ermöglicht, und somit nach Ansicht auch erfahrener Anaesthesisten die Behinderung des venösen Rückstromes zum Herzen nicht ganz vermeiden läßt[34]. Paradoxerweise wird aus diesem Grunde gerade bei alten Patienten, denen die Respirationsarbeit unter allen Umständen abgenommen werden sollte, von vielen Anaesthesisten auf die „controlled respiration" verzichtet[22]. Eine weitere Forderung der kontrollierten, selektiven Anaesthesie ist das Vorhandensein einer Wachstation unter Leitung des Anaesthesisten, da die Atmung nach Vollcurarisierung trotz Antidot postoperativ über eine bestimmte Zeit fachkundig überwacht werden muß. Das mittlere Spital, in dem heute schon routinemäßig „Curare-Narkose" verabreicht wird, wird gerade dieser Forderung über Jahre hinaus noch nicht nachzukommen im Stande sein. Aus diesen kursorischen Bemerkungen ist unschwer zu erkennen, daß zwar an unseren Lehrstätten unentwegt an der Weiterentwicklung der idealen Narkose gearbeitet werden muß (Forschung), daß andererseits aber unsere gezielte Anaesthesie derzeit sowohl pharmakologisch wie aus personellen Gründen jenen Grad der Sicherheit noch nicht erreicht hat, um bewährte, nicht-selektiv angreifende Inhalationsnarkotica vollständig ersetzen zu können. Die klinische Verwendung von Halothan als neueste, zur Zeit best-steuerbare, nichtexplosive, und *sehr* wirksame Substanz hat darin ihre Berechtigung.

3. Besondere Eigenschaften

Zahlreiche Arbeiten orientieren erschöpfend über die physikalischen und anaesthetischen Eigenschaften dieses Anaesthesiemittels[40]. Die Kenntnis dieser Eigenschaften ist selbstverständliche Voraussetzung für die Anwendung einer Halothan-Narkose. Es seien hier lediglich jene *Besonderheiten* hervorgehoben, die Halothan über andere Inhalationsnarkotica hinausheben und ihm die berechtigte Sonderstellung sichern:

a) Steuerbarkeit der Narkose. Es liegt auf der Hand, daß die präzise und zuverlässige Steuerung der Narkose in zunehmendem Maße von Bedeutung ist, dies um so mehr, als immer ältere Patienten der chirurgischen Behandlung zugeführt werden, und somit immer mehr Patienten mit kardiovasculären Krankheiten. Die Forderung nach Narkotica, deren Wirkung rasch und vollständig reversibel wäre, besteht zu gleichem Recht für intravenös applizierbare Barbiturate (Thiopenthal), für Relaxantien (Succinyldicholin) und für Inhalationsnarkotica (Cyclopropan, Halothan). Alle intravenös applizierten Narkotica sind, trotz kurzdauernder Wirkung *nicht* steuerbar, da die Geschwindigkeit ihres Abbaues im Organismus einerseits, und ihre Ausscheidung aus dem Organismus andererseits nicht beeinflußt werden können. Flüchtige Inhalationsnarkotica hingegen, wie Halothan, werden unverändert, quantitativ mit der Exhalationsluft ausgeatmet. Bei Überdosierung oder schlechter Verträglichkeit kann die Eliminierung durch künstliche Beatmung beeinflußt, gesteuert werden. Das rasche Diffusionsvermögen des Halothan, seine eher niedrige Blutlöslichkeit, zusammen mit seiner starken narkotischen Wirkstärke (nahezu doppelte Wirksamkeit des Chloräthyl) bürgt für ausgezeichnete Steuerbarkeit dieser Narkoseart. Das Einschlafen und Erwachen erfolgt ebenso rasch wie bei der Rauschnarkose mit Chloräthyl. Noch zutreffender ist der Vergleich mit dem bei uns wenig bekannten Vinethen (Divinyl-Äther), das ebenso wie Halothan eine rasche, reizlose Anflutung ohne Exzitation erlaubt. Halothan-Dämpfe werden aber besser toleriert, zudem fehlt bei der Halothan-Narkose die dort bekannte starke Sekretion sowohl der Speichel- wie der Bronchialdrüsen. Wie mit Vinethen erreicht man mit Halothan in 3—4 min eine ausreichende Anflutung, und die Erholungszeit beträgt je nach Dauer der Narkose nicht mehr als 5—10 min. Die Inhalation von Halothan während 30 min oder weniger hat erst eine Verteilung des Narkoticums in den Körperflüssigkeiten zur Folge. Eine signifikante Anhäufung im Fettgewebe erfolgt sodann bei länger dauernder Narkose[15]. Die Kurznarkose ist daher in besonderem Maße steuerbar.

b) Vielfalt der Narkose-Verfahren. Die Möglichkeit, mit der gleichen Substanz mehrere Narkose-Verfahren anzuwenden, erhöht die Handlungsfreiheit des Anaesthesisten und erweitert den Indikationsbereich eines Anaesthesiemittels.

Tropfnarkose. Unsere eigene Erfahrung, daß Halothan trotz seiner Wirkstärke sich in besonderem Maße zur offenen Tropfnarkose eignet, wurde durch Mitteilungen in der Literatur bestätigt[27]. Die Möglichkeit einer raschen Einleitung der Narkose ohne Exzitationsstadium, bei bester Verträglichkeit von seiten der Atemwege, das Fehlen von laryngealen Reizerscheinungen und Bronchospasmus, sind eindeutige Hinweise für eine Narkose, die hohe Sicherheit bietet. Passagere Cyanosen verbunden mit Hypersalivation, Atemverhaltungen und Husten sind während der Einleitung eine Seltenheit. Von unschätzbarem Wert namentlich auf der Notfallstation ist das Fehlen von Brechreiz, auch bei vollem Magen. Der immer vorhandenen Gefahr der Überdosierung muß sorgfältig Rechnung getragen werden. Der größte Nachteil dieser Methode und zugleich ihre Begrenzung liegt in der Ausbreitung des Halothan-Dampfes im Operationsraum und in der Unwirtschaftlichkeit im Verbrauch des Narkosemittels. Daher ist es zweckmäßig, Halothan in dieser Weise nur zur raschen *Einleitung einer Äthertropfnarkose* zu verwenden. Der Übergang auf die Inhalation von Ätherdampf erfolgt leicht und die nachfolgende Äthernarkose bereitet keine zusätzlichen Schwierigkeiten. Die Bronchialsekretion ist während der ganzen Dauer der Narkose eher vermindert.

Halothan in einer der üblichen Ätherverdunstungskammern. Noch bevor uns einer der verschiedenen Halothan-Spezialverdunster zugänglich wurde, benützten wir zur Halothan-Administration die Ätherverdampfer der Heidbrinck- und Foregger-Narkosegeräte. Vielerorts dienen solche Verdunster oder eine unwesentliche Modifikation derselben noch heute dem Zweck der Halothan-Verabreichung[31]. Ebenso werden *Trichloräthylen-Verdampfer* kalibriert und in gleicher Weise zur Verdunstung von Halothan verwendet. Diese Methode hat ihre Berechtigung unter genau abgegrenzten Arbeitsbedingungen[20,30,32]; im allgemeinen ist aber davon abzuraten, speziell wenn der Verdunster im Kreisatmer eingebaut ist. Die Stufenfolge der Konzentrationseinstellung ist notwendigerweise zu breit und je nach der Geschwindigkeit des Gasdurchflusses bei jedem einzelnen Atemzug ist die jeweilige Dampfkonzentration eine unbekannte Variable.

Spezialverdunster im offenen System. Entsprechend der Wirkstärke des Halothan sind seit 4 Jahren in rascher Folge eine Vielzahl feinkalibrierter Spezialverdunster in Gebrauch genommen worden. Diese sind imstande, in enger Stufenfolge (nach Möglichkeit Stufen von $^1/_{10}$ Vol.-%) im klinisch nützlichen Konzentrationsbereich konstante und exakte Dampfkonzentrationen zu liefern. Im „Fluotec"-Verdunster steht eine thermo-kompensierte Apparatur von großer Vollkommenheit zur Verfügung. Der Dampfgehalt im Trägergas, das aus dem Verdunster in den Kreisatmer strömt, ist bekannt und konstant. Diese Konstanz bleibt erhalten bei Einströmungs-Minutenvolumina von 4—12 Liter Trägergas. Im übrigen sei hier auf 2 Arbeiten (MCKAY, TORONTO und STEPHEN und FABIAN, Duke University, Durham[29,37]) hingewiesen, in welchen die Leistungskriterien eines Halothan-Verdunsters präzis umrissen, und an Hand von vergleichenden Messungen mehrere im Handel erhältliche Apparate beurteilt werden. Es wird auch die Notwendigkeit der korrekten Plazierung des Verdunsters in das Zustromsystem (nicht in das Kreislaufsystem) begründet.

Bei dieser Anordnung der Apparatur kommt sowohl die Technik bei *offenem* wie bei *halbgeschlossenem System* zur Anwendung, wobei je nach Indikation Sauerstoff allein (besonders in der Alterschirurgie) oder ein O_2-N_2O-Gasgemisch als Trägergas benützt werden kann. Die Halothan-Dampfkonzentration braucht nur geringgradig erhöht zu werden bei der N_2O-freien Narkose, bei welcher O_2 allein die Funktion des Trägergases übernimmt. Abgesehen von der kurzen Rauschnarkose drängt sich die Intubation immer auf, da die hohe Präzision eines Fluotec-Verdunsters durch die Undichtigkeit im Bereich der Gesichtsmaske wieder verlorenginge. Dieses Postulat begegnet insofern keinerlei Schwierigkeiten, als der Tubus auch bei sehr oberflächlicher Narkose reizlos, auch ohne Pantocain-Spray, im Larynx toleriert wird. Die rasche Unterdrückung der Pharynx- und Larynxreflexe gestattet zudem bei kurzfristiger Vertiefung der Narkose die Intubation *ohne* Verabreichung der üblichen Relaxantien. Im übrigen gelingt die Intubation natürlich leichter nach Injektion von 50 mg Succinyldicholin nach Einleitung der Narkose mit Halothan allein.

Die meist geübte Technik jedoch besteht in der Einleitung der Narkose mit einem kurzwirkenden Barbiturat in möglichst niedriger Dosierung; Intubation nach Injektion der üblichen Menge von Succinyldicholin (75—100 mg) mit anschließender Beatmung mit 2,5 Liter N_2O/1,5 Liter O_2 bis zum Einsetzen suffizienter Spontanatmung. Nun wird Halothan in *langsam* steigender Konzentration (1—3 Vol.-%) zugeführt bei unverändertem Trägergas-Minutenvolumen, jedoch — je nach Indikationsstellung (Alterschirurgie) — mit erhöhtem prozentualem O_2-Anteil[36]. Eine langsame (10 min) Erhöhung der Halothan-Konzentration im Blut wird meist mit geringem Blutdruckabfall ertragen, während eine rasche Anreicherung (3—4 min) zu erheblichem Absinken des Blutdrucks führen kann, was eine Reduktion der zugeführten Konzentration notwendig macht. Dadurch aber ist die Analgesie bei Operationsbeginn regelmäßig ungenügend, was erneut eine rasche Steigerung der Dampfkonzentration notwendig macht — Erfolg: neuer Blutdruckabfall. Während des Eingriffs kann je nach Operationsphase die Atmung vorübergehend kontrolliert werden nach Injektion von Succinyldicholin in intermittierenden Dosen oder in Dauertropfinfusion. Die weitere Führung der Narkose setzt nicht nur genaue Kenntnis der Atemphysiologie voraus, sondern auch die Vertrautheit mit der geradezu charakteristischen Vielfalt der Atmungsveränderungen, die während der Halothan-Verabreichung auftreten können. Praktisch wichtig ist, daß auf Grund der Atmungsveränderungen allein die Narkosetiefe nie beurteilt werden kann. Vielmehr müssen dazu auch die Dampfkonzentration (quantitativ) im Einatmungsgemisch und vor allem die kardiovasculären Reaktionen des Patienten zu Hilfe gezogen werden, ähnlich wie bei der Cyclopropan-Narkose im geschlossenen System. Daraus ergeben sich folgende praktische Konsequenzen: Alle Operationen, die keine erhöhte Erschlaffung fordern, können prinzipiell bei *erhaltener Spontanatmung* durchgeführt werden. Jede Atmungsinsuffizienz (Tachypnoe, Abnahme des Atemvolumens) muß aber sofort erkannt und durch kontrollierte künstliche Beatmung behoben werden. Interessanterweise läßt sich die kontrollierte Beatmung unter Halothan wenn nötig meist durchführen ohne Relaxantien; ist diese aber erschwert, so kann man sich leicht helfen mit Succinyldicholin in kleinen intermittierenden Dosen.

Spezialverdunster im geschlossenen System. Die früher erwähnten Nachteile der offenen oder halbgeschlossenen Verfahren, nämlich: allzu großer Halothanverbrauch (Halothan ist noch immer sehr teuer), Verlust von Dampf in den Operationssaal, was eine erhebliche Unannehmlichkeit sowohl für den Anaesthesisten wie für das Operationsteam darstellt, und schließlich unnötig hoher Verlust von Trägergas, haben eine Anzahl Anaesthesisten bewogen, Messungen der Dampfkonzentrationen im *geschlossenen System* vorzunehmen. Über klinische Erfahrungen an verschiedenen Kliniken liegen nun exakte Mitteilungen vor[30–32,35]. Englische Autoren (MARRETT) vertreten die Ansicht, daß im geschlossenen System bei einer Frischgaszufuhr von 400 cm^3/min und bei erhaltener Spontanatmung keine nennenswerte Dampfkumulation im Kreisatmer entsteht, da die kontinuierliche und massive Absorption von Halothan aus dem Blutstrom ins Fettgewebe zu einem Gleichgewicht führt zwischen der dem Kreisatmer ständig zugeführten und der dem Blutstrom entnommenen und im Fettgewebe deponierten Halothan-Menge. Nach der Erfahrung dieser Autoren resultiert daraus eine auffallende Konstanz der Halothan-Konzentration im geschlossenen Kreisatmer. Da diese Methode aber an spontane Atmung gebunden ist[31], entbehrt sie zweifellos nicht einer gewissen Gefährlichkeit. Im Gegensatz dazu hat J. G. ROBSON[35] auf Grund seiner Beobachtungen und genauen Konzentrationsmessungen eine Methode ausgearbeitet, die allen Anforderungen einer gleichmäßigen, risikoarmen Narkose im geschlossenen System genügt.

Die graphischen Darstellungen in seiner Arbeit beweisen, daß auch mit Hilfe des Fluotec-Verdunsters, der nur für Minutenvolumina von 4—12 Liter kalibriert und geeicht wurde, konstante Verdunstungsquoten bei einem Gasdurchfluß

von 500 cm³/min erzielt werden können. Ein kontinuierlicher Dampfgehalt von 3 Vol.-% im Zustrom zum Kreisatmer entsteht bei Einstellung des Fluotec auf Marke 3. Andererseits verläßt den Verdampfer bei Stellung 2 und bei Gasstrom 500 cm³/min keineswegs eine Dampfkonzentration von 2 Vol.-%. In einem reduzierten (400 cm³/min) Gasstrom zum geschlossenen Kreisatmer ist nun gerade eine Dauerkonzentration von 3 Vol.-% nötig, um einen konstanten für die Narkose nötigen Blutspiegel aufrecht zuerhalten. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß zur Erhaltung eines konstanten Blutspiegels eine ganze Reihe von Faktoren mit im Spiele sind. So entspricht die Dampfkonzentration im Zustrom zum Kreisatmer nicht derjenigen im Kreissystem selbst; diese letztere wird vielmehr bestimmt durch die Menge der Gaszufuhr pro Minute, die Raschheit mit der Halothan-Dampf vom Patienten aufgenommen wird, und durch Verluste aus dem Kreissystem durch Undichtigkeiten. Weiterhin entspricht die Dampfkonzentration im Kreisatmer nicht derjenigen der alveolären Luft. Der alveoläre Dampfgehalt hängt ab von der alveolären Ventilation, Diffusionscharakteristica, Blutlöslichkeitskoeffizient, Zustand der alveolären Membran und Lungendurchblutung. Und schließlich resultiert der Halothan-Gehalt des Blutes aus dem Angebot der alveolären Mischung und dem kontinuierlichen Verlust von Halothan ins Fettgewebe. Die vollständige Sättigung des Fettgewebes nimmt mehrere Stunden in Anspruch.

Die Technik von ROBSON[35] sei im folgenden kurz erwähnt: Prämedikation mit Atropin oder Scopolamin zusammen mit 50—100 mg Pethidin; die Narkose wird eingeleitet durch intravenöse Thiopenthal- und Succinyldicholingaben unter O_2-Beatmung. Sofort anschließend an die Intubation wird die kontrollierte Beatmung einem *automatischen Respirationsgerät* übertragen. Via Fluotec, Einstellung 3%, strömen 500 cm³ reiner Sauerstoff mit 3 Vol.-% Halothan in das Kreissystem. Periodisch wird überschüssiges Gas aus dem System abgelassen, da die Erfordernisse des Basalstoffwechsels 300 cm³/min kaum übersteigen. Diese Technik bewirkt eine sehr langsame Anreicherung des Gewebes, da von Anfang an Halothan nur in einer zur Unterhaltung der Narkose benötigten Konzentration eingeatmet wird. Es stellte sich heraus, daß mittels wiederholter kleiner Succinyldicholingaben, aber konstanter Halothan-Konzentration im Einatmungsgemisch eine Einleitung der Narkose erzielt wurde ohne kardiale Rhythmusstörungen und ohne signifikanten Blutdruckabfall. Für mehrstündige Eingriffe braucht die Konzentration nicht geändert zu werden. Muskelrelaxantien zusammen mit künstlicher Beatmung machen es unmöglich, die Narkosetiefe zu beurteilen. Ununterbrochene Prüfung und Registrierung der kardiovasculären Reaktionen sind daher unerläßlich. Je nach den operativ-technischen Erfordernissen wird Succinyldicholin in einer Dauertropfinfusion zugefügt. Mit dieser Methode erzielte der Autor mit einer bemerkenswerten Konstanz ausgezeichnete Resultate. Ob die übliche manuelle Beatmung sich in ähnlicher Weise bewähren wird, muß noch geprüft werden.

Halothan-Äther-Gemisch. Als weitere erprobte Anwendungsart für Halothan muß die Äther-Halothan-Mischtechnik[4,13,14,34] erwähnt werden (sog. azeotrope Mischung). DOBKIN weist in seiner letzten Arbeit[14] erneut darauf hin, daß mit diesem Gemisch eine gleichmäßige Narkosetiefe viel leichter zu erreichen sei. Hämodynamische Störungen treten seltener auf und Rhythmusstörungen fehlen nahezu vollständig.

c) Breites Indikationsspektrum. Über den Indikationsbereich haben sich zahl reiche Autoren geäußert, so daß hier nur kursorisch darauf hingewiesen werden soll[24,40]. Bei guter Technik ist der Anwendungsbereich praktisch unbegrenzt; es sei denn, man schließe alle Operationen von langer Dauer im Thorax- und Abdominalraum aus, bei denen ausgezeichnete Erschlaffung Relaxantien in hoher Dosierung erfordert. In unseren mittleren Krankenhäusern bleibt jedoch trotz dieser Einschränkung ein sehr weites Indikationsspektrum, nämlich die gesamte Extremitäten-Chirurgie, die Wiederherstellungschirurgie, die Großzahl aller Eingriffe an Kopf und Hals (Struma unter der Voraussetzung kontrollierter Beatmung), eine große Zahl kleiner Eingriffe aus dem Bereich der Diagnostik (Angiographien, gynäkologische und urologische Untersuchungen), Repositionen von Frakturen. Es sei auch hier wieder darauf hingewiesen, daß die erwähnten Vorzüge dem Halothan eine hervorragende Stellung in der Alterschirurgie (O_2-reiches Gemisch, Sekretfreiheit der Atemwege, bronchospasmolytische Wirkung), beim Emphysematiker und beim eigentlichen Asthmapatienten gewähren. Auch der adipöse Patient erlangt auf Grund der verzögerten Sättigung des Fettgewebes und der raschen Abflutung das volle Bewußtsein sofort wieder, im Gegensatz zur Thiopenthal-Lachgas-Narkose, bei welcher im gleichen Fall eine hohe Dosierung von Thiopenthal benötigt wird. Eine interessante Indikation für Halothan[33] bildet der Herzkatheterismus, wobei als Trägergas mit großem Vorteil atmosphärische Luft benützt wird, wodurch sich unerwünschte narkosebedingte Änderungen in der Sauerstoffsättigung des Blutes vermeiden lassen.

4. Halothan-Narkose im mittleren Krankenhaus

Bei der Einführung der Halothan-Narkose auf der hiesigen chirurgischen Station bestätigte die Erfahrung die Nützlichkeit dieses neuen halogenierten Inhalationsnarkoticums in mehrfacher Hinsicht. Wo Wachstationen, die von speziell ausgebildeten Schwestern unter der Leitung des Anaesthesisten zu betreuen sind, fehlen, ist es von unschätzbarem Wert, wenn die Patienten innerhalb weniger Minuten ihre Schutzreflexe und ebenso rasch ihr Bewußtsein wiedererlangen. Die niedrig gehaltene Prämedikation, die sich auf kleine Pethidingaben oder auf kurzwirkende Barbiturate (mit Atropin) beschränkt, zieht auch keine narkotische, zentraldämpfende Nachwirkung in der unmittelbaren postoperativen Phase nach sich. Das Fehlen der immer möglichen Recurarisierung (Thiopenthal-Lachgas-Curare-Technik) und die Seltenheit des postoperativen Erbrechens sind Vorzüge, welche die nötige Pflege und postoperative Bewachung zu reduzieren vermögen. Dadurch läßt sich ein Operations-Tagesprogramm in speditiver Weise abwickeln.

Wir neigen zur Annahme, daß nach entsprechender Ausbildung jeder Narkosearzt, der die Chloräthyl-Äther-Tropfnarkose beherrscht, auch Halothan in korrekter und für den Patienten sicherer Weise verabreichen kann. Die konstante Aufmerksamkeit zur Erfassung der Änderungen von Kreislaufgrößen und respiratorischen Störungen während der Narkose ist bei jeder Technik conditio sine qua non. Wir möchten jedoch betonen, daß die Oberaufsicht und Verantwortung selbstverständlich in der Hand eines in der Halothan-Narkose geschulten Anaesthesisten ruhen muß.

Unter den genannten Arbeitsbedingungen soll einer standardisierten Technik der Halothan-Verabreichung der Vorzug gegeben werden. Unsere Assistenten halten

sich vorderhand strikte an die Benützung eines Fluotec-Verdunsters im halboffenen System, unter Verwendung von 2 Liter O_2/2 Liter N^5O als Trägergas. Der Indikationsbereich muß auf einer mittleren chirurgischen Station ebenfalls in relativ engen Grenzen bleiben. Dieser Bereich erstreckt sich bei uns auf 1. Osteosynthesen bei Frakturen und orthopädische Eingriffe, 2. das ganze Gebiet der Wiederherstellungschirurgie, 3. urologische Operationen, 4. Herniotomien, 5. Eingriffe an Hals und Gesicht, 6. Wundversorgungen und Frakturrepositionen, die mit Vorteil in Narkose durchgeführt werden.

Unsere Erfahrung nach den ersten 200 Halothan-Narkosen, die an unserem Spital unter den erwähnten Bedingungen durchgeführt wurden, bestätigt die relative Gefahrlosigkeit und die mannigfaltigen Vorteile, die einem mittleren Krankenhaus durch die Anwendung dieses Narkoseverfahrens erwachsen.

Summary. Thorough examination of Halothane led to its wide clinical use as a very useful agent for inhalation-anesthesia. In this paper *the place of Halothane-anesthesia* among our other modern anesthesia-techniques is discussed. Introducing a new inhalational anesthetic agent with special properties (but also with the known and not easily controlled side-effects of any agent affecting the central nervous system) only seems justified, if our present day methods of anesthesia do not yet grant a perfectly selective and pharmacologically controlled pain elimination. As we have pointed out, this goal of research has not yet been reached and it is therefore our belief, that using Halothane offers us the advantage of prompt reversibility of anesthesia, good controllability of anesthetic levels, a wide variety of techniques of administration with few contraindications and a striking facilitation of the immediate postoperative care.

Literatur. [1] APIVOR, D., and N. S. THOMAS: Anaesthesia **14**, 296 (1959). — [2] BAXTER, V. T.: Brit. J. Anaesth. **32**, 171 (1960). — [3] BLACK, G. W., W. W. LINDE, R. D. DRIPPS and H. L. PRICE: Brit. J. Anaesth. **31**, 238 (1959). — [4] BOIVIN, P. A., F. HUDON et A. JACQUES: Laval méd. **25**, Nr 5 (1958). [5] BRINDLE, F. G., R. G. B. GILBERT and R. A. MILLAR: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 265 (1957). — [6] BOURNE, J. G.: Brit. med. J. **1957 II**, 1303. — [7] BULL, A B. u. a.: Brit. J. Anaesth. **32**, 164 (1960). — [8] BURN, H. H., H. G. EPSTEIN, G. A. FEIGAN and W. D. M. PATON: Brit. med. J. **1957 II**, 479. — [9] BURN, H. H., and H. G. EPSTEIN: Brit. J. Anaesth. **31**, 199 (1959). — [10] BURNS, T. H. S., W. W. MUSHIN, G. S. W. ORGANE and J. D. ROBERTSON: Brit. med. J. **1957 II**, 483. — [11] CARSON, J. S., T. T. HARKNESS, L. J. HAMPTON and H. F. CHASE: Ann. Surg. **149**, 100 (1959). — [12] CHANG, H., H. H. MACARGTNEY and H. B. GRAVES: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 187 (1957). — [13] DOBKIN, A. B.: Brit. J. Anaesth. **30**, 568 (1958). — [14] DOBKIN, A. B.: Brit. J. Anaesth. **31**, 53 (1959). — [15] DOBKIN, A. B., J. H. HARLAND and S. FEDORUK: Anesthesiology **21**, 13 (1960). — [16] *Editorial:* Anaesthesia **14**, 221 (1959). — [17] EPSTEIN, H. G.: Brit. med. J. **1957 II**, 489. — [18] FABIAN, L. W., C. R. STEPHEN, M. BOURGEOIS-GAVARDIN and S. J. DEENT: Anesthesiology **20**, 27 (1959). — [19] GAIN, E. A., and S. G. PALETZ: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 289 (1957). — [20] GALLOON, S.: Brit. J. Anaesth. **32**, 310 (1960). — [21] GIVEN, J. B., D. M. LITTLE jr. and A. M. TOVELL: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 282 (1957). — [22] GRAY, T. C.: Anaesthesist **8**, 221 (1959). — [23] GUSTERSON, F. R.: Anaesthesia **14**, 35 (1959). — [24] HOHMANN, G.: Brun's Beitr. klin. Chir. **198**, 80 (1959). — [25] HUDON, F., A. JACQUES, M. CLAVET and J. HOUDE: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 221 (1957). — [26] HUDON, F., A. JACQUES et P. A. BOIVIN: Laval méd. **25**, Nr 5 (1958). — [27] JUNKIN, CH., C. SMITH and A. W. CONN: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 259 (1957). — [28] LOSKANT, G., u. W HÜGIN: Anaesthesist **9**, 273 (1960). — [29] MACKAY, I. M., and W. KALOW: Canad. Anaesth. Soc. J. **5**, 248 (1958). [30] MAPLESON, W. W.: Brit. med. J. **1957 II**, 488. — Brit. J. Anaesth. **32**, 298 (1960). — [31] MARRETT, H. R.: Brit. med. J. **1957 II**, 331. — Anaesthesia **14**, 28 (1959). — [32] MUSHIN, W. W., and S. GALLOON: Brit. J. Anaesth. **32**, 324 (1960). — [33] NORTON, M. L., and Y. KUBOTA: Anesthesiology **21**, 374 (1960). — [34] PARKHOUSE, J., and B. R. SIMPSON: Brit. J. Anaesth. **31**, 464 (1959). — [35] ROBSON, J. G., D. M. GILLIES, W. G. CULLEN and H. R. GRIFFITH: Anesthesiology **20**, 251 (1959). — [36] SMITH, R. H., and P. P. VOLPITTO: Anesthesiology **21**, 1 (1960). — [37] STEPHEN, C. R., B. C. GROSSKREUTZ, J. H. A. LAWRENCE, L. W. FABIAN, M. BOURGEOIS-GAVARDIN and J. COUGHLIN: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 246 (1957). [38] VIRTUE, R. W., K. W. PAYNE, L. J. CARANNA, G. S. GORDON and R. R. REMBER: Anesthesiology **19**, 478 (1958). — [39] VIRTUE, R. W., and K. W. PAYNE: Anesthesiology **19**, 562 (1958). — [40] VOURC'H, G.: Anaesthesist **7**, 365 (1958).

Übersichten

Übersicht über Halothan*

Von ARTHUR B. TARROW**

Mit 3 Textabbildungen

1,1,1-trifluor, 2,2-bromochloraethan erhielt die Trivialbezeichnung Halothan. Da sehr viele der ursprünglichen experimentellen Arbeiten von einer englichen Firma durchgeführt wurden, kennen viele Ärzte diese Verbindung nur unter dem Warenzeichen „Fluothane" (Abb. 1).

Halothan wurde 1951 von SUCKLING[28] entwickelt, nachdem viele Verbindungen im Hinblick auf ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften in Relation zur Narkose wissenschaftlich untersucht worden waren. Nach ähnlichen wissenschaftlichen Analysen entdeckten LEAKE und CHEN Divinyläther (VINETHENE[16]).

SUCKLING[26] hat eine Übersicht über die Anforderungen an ein ideales Narkoticum gegeben. Hierbei sind 3 chemische und physikalische Eigenschaften von ganz besonderer Bedeutung:

1. Fehlen von chemischer Toxicität.
2. Fehlen von Entflammbarkeit und Explosivität.
3. Narkotische Wirksamkeit.

Um die Toxicität zu reduzieren, hat SUCKLING[26] chemisch inerte Substanzen ausgewählt. Fluorierte Kohlenwasserstoffe schienen ausgezeichnet zu sein. LU, LING und KRANZ[15] hatten bereits über die Wirkungen von Trifluoräthyl-vinyl-Äther (Fluoromar) berichtet. Diese Substanz wurde mit der Absicht synthetisiert, die Wirksamkeit des Äthers unter gleichzeitiger Reduzierung seiner Nachteile zu steigern.

SUCKLING[26] wies darauf hin, daß CF_3- und CF_2-Gruppen nicht nur allein stabil sind, sondern auch Glieder zwischen benachbarten Kohlenstoffatomen, Verbindungen und anderen Halogenen stabilisieren. Solche Verbindungen, die gleichzeitig Wasserstoff enthalten, haben sogar einen noch höheren Sicherheitsgrad. Wenn nur wenige Wasserstoffatome vorhanden sind, haben die Verbindungen eine geringere Tendenz zur Entflammbarkeit und zur Explosivität.

Das verbleibende Problem war, eine Substanz zu synthetisieren, die den ersten beiden Bedingungen entsprach und gleichzeitig entsprechende narkotische Wirkungsstärke hatte.

SUCKLING bezog sich auf diese Arbeiten von FERGUSON[9]. FERGUSON hatte angegeben, daß die Wirkungsstärke von „dem Verhältnis des Partialdruckes, der die Narkose hervorruft, zu dem gesättigten Dampfdruck der Verbindung bei der Temperatur des Experimentes abhängig ist". (Bei Wasser ist dies die gut bekannte relative Feuchtigkeit.)"

* Dieser Vortrag gibt den persönlichen Standpunkt des Autors wieder und kann nicht als eine Stellungnahme der offiziellen Air Force policy gewertet werden.

** Colonel, Chief of Hospital Services, USAF Hospital Wiesbaden, und Berater für Anaesthesiologie beim Chefchirurgen, United States Air Forces, Europa.

SUCKLING[26] berichtete, daß diese Art wissenschaftlicher Diskussion die Erfolgschancen erhöhte, aber daß der Pharmakologe und der Anaesthesist die endgültige Antwort geben müßten.

Halothan wurde in die klinische Narkose von RAVENTOS[22] und JOHNSTONE[13] 1956 eingeführt.

Wirkungen auf Organsysteme des Körpers

Das Herzkreislaufsystem. Die Schlußfolgerungen von RAVENTOS[22] über die Wirkungen von Halothan auf das Herzkreislaufsystem wurden mittlerweile im Labor und im Operationssaal bestätigt. RAVENTOS gab an, daß die Wirkung auf den Blutdruck etwa proportional der Konzentration von Halothan sei. Nachdem er mit verschiedenen Methoden die Ursache der Blutdrucksenkung studiert hatte, kam er zu dem Schluß, daß die Hauptursache die Blockierung der sympathischen Ganglien war. Er vermerkte, daß die Mesenterialganglien besonders empfindlich waren und gab an, daß die Hauptursache der Blutdrucksenkung möglicherweise auf einer Gefäßerweiterung im Splanchnicusgebiet beruhte. Er berichtete ebenfalls, daß Halothan eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin bewirkte, aber in einem geringeren Grad als Cyclopropan oder Chloroform.

LONG und PITTINGER[18] haben später berichtet, daß die Blutdrucksenkung hauptsächlich auf einer Kontraktionsschwäche des linken Ventrikels beruhe. Äther zeigte unter ähnlichen Bedingungen den gleichen Effekt. SEVERINGHAUS und CULLEN[24] kamen zu ähnlichen Schlußfolgerungen.

JOHNSTONE[13] beobachtete andere Symptome der Depression des sympathischen Nervensystems (die in einer Überaktivität des Parasympathicus resultierten) — Bradykardie, andauernde Gefäßerweiterung, Fehlen von postoperativem Übelsein und Erbrechen. Diese gleichen den Wirkungen nach einer hochsitzenden Spinalanaesthesie.

Es besteht Übereinstimmung, daß die Blutdrucksenkung direkt proportional zu der Konzentration von Halothan ist. ABAJIAN[1] gab an: „Die geringgradige beobachtete Bradykardie war häufig von einer Neigung zur Blutdrucksenkung begleitet und beide konnten fast sofort aufgehoben werden, wenn Atropin intravenös verabreicht wurde."

ABAJIAN[1] berichtete weiterhin: „Wurde jedoch Halothan bei einem Patienten gegeben, der in der gleichen oberflächlichen Narkose wie mit Lachgas gehalten wurde, war eine Tendenz zu vermehrter Blutung nicht festzustellen. Die Haut war warm, rosig und trocken."

VIRTUE[27] gab an: „Die sofortigen schweren Reaktionen auf Adrenalin bei Hunden, die mit Fluothane narkotisiert wurden, machten es nicht erforderlich, viele Tiere für diese Versuche zu verwenden. Die Substanz zeigte eine ausgesprochene Sensibilisierung des Hundemyokards gegenüber Adrenalin."

Herzstillstände wurden berichtet. GRIFFITH[11] ist diesen nachgegangen und kam zu den Schlußfolgerungen, daß die Stillstände möglicherweise auf folgenden Ursachen beruhten:

1. Unzulängliche Dosierungseinrichtungen, um ungefährliche Dampfkonzentrationen zu gewährleisten.
2. Überdosierung der Substanz.
3. Ungenügende Atropingabe.

STEPHEN[25] berichtete über 3 Herzstillstände in den ersten 100 Fällen, aber keinen einzigen in den nächsten 1400. ABAJIAN[1] berichtete über ähnliche Ergebnisse und stellte fest, daß nach genügender klinischer Erfahrung weder Blutdrucksenkung noch Herzstillstand ein ernsthaftes Problem darstellten. Es ist interessant, erneut die Ansicht WATERS[25] bezüglich Chloroform im Hinblick auf Halothan zu studieren: „Um Chloroform ungefährlich zu machen, müßten wir Einrichtungen haben, die es gestatten, die Konzentration des Dampfes um 0,1% oder weniger nach oben und unten zu variieren ..."

WATERS[29] schrieb weiterhin: „In jedem Falle ging der Blutdrucksenkung eine relativ rasche und große Zunahme der Konzentration voraus. Bei einem dieser Fälle ist es bekannt, daß das Herz zu schlagen aufhörte. Sofortige Beatmung der Lungen mit Sauerstoff war in der Lage, in jedem Falle fast sofort wieder Bedingungen herzustellen, die den normalen glichen ... Blutdrucksenkung bei einer Erhöhung der Dosis scheint auf 2 Wegen zu erfolgen. Eine plötzlich auftretende extrem hohe Konzentration kann zentral auf das Herz wirken und so eine rasche Blutdrucksenkung hervorrufen, die, wenn sie genügend schwer ist und rasch genug erfolgt, von einem Herzstillstand gefolgt wird ... Der Mechanismus des zweiten, häufigeren Typus der Blutdrucksenkung setzt mit einer langsam gesteigerten Dosis ein und hängt möglicherweise mit einer progressiven Abnahme des peripheren Gefäßtonus oder Lähmungen des sympathischen Nervensystems zusammen ...".

Atmungssystem. ABAJIAN[1] gab an, daß die Atmung ebenfalls in Relation zu der Halothankonzentration herabgesetzt wird: „Bei einer Konzentration von 2% oder geringer wurde nur geringfügige oder keine Hypoventilation beobachtet. Intercostale Paralyse oder Parese wurden nur selten gesehen .. Bestimmungen des Atemvolumens oder der Atemfrequenz wurden in 1400 Fällen durchgeführt und die Befunde mit dem Radford-Nomogramm verglichen. 90% zeigten weniger als 10% Abweichungen von den vorausberechneten Werten ... Levallorphan intravenös hob prompt die Atmungsoepression auf ... ausgeatmete p-CO_2-Werte waren mit den erwähnten Atemvolumenbestimmungen in Übereinstimmung ... Bestimmungen des arteriellen p_H-Wertes waren innerhalb normaler Grenzen ... Apnoe und Atemanhalten traten nur selten auf ... Wenn Halothan angewandt wurde war es leichter, die Lungen des Patienten manuell zu beatmen ... wenn ein mechanischer Beatmer zur Anwendung kam, war bei Halothan ein geringerer Druck notwendig als bei Thiopental-Lachgas, um ein bestimmtes Atemvolumen zu erzielen."

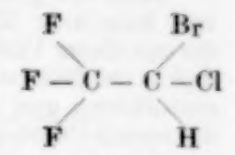
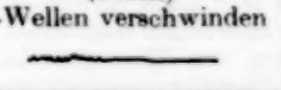
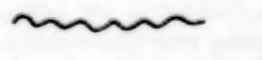
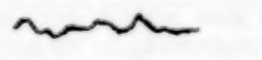


Abb. 1

Tabelle 1. *EEG-Veränderungen im Zusammenhag mit Halothannarkose* (GAIN und MARTIN)

Stadium	EEG	Klinische Symptome
1	(Flach) α-Wellen verschwinden 	Bewußtseinsverlust, Lidreflex aufgehoben. Der Blutverlust kann herabgesetzt sein
2	(Rhythmisch) Langsam 2—8 Cyclen/sec 	Verlust der Augenbewegung, Blutdruck gesenkt. Atmung kann leicht kontrolliert werden. Oberflächliche Schmerzempfindung aufgehoben
3	(Komplex) Der Rhythmus ist verloren. Komplex langsame Wellen 	Bradykardie. Blutdruck konstant. Muskeln erschlafft. Intubation möglich. Zug am Peritoneum möglich
4	(Leichte Hemmung) Weniger als 3 sec Hemmung. 2—4 Cyclen/sec	Spontaner Atemstillstand

Weiterhin bemerkte er: „Emphysematöse und asthmatische Patienten scheinen durch die Inhalation von Halothan gebessert zu werden, wie es sich in einer Abnahme der Rasselgeräusche und einer Verkürzung der Exspirationsphase zeigte."

RAVENTOS[22] berichtete, daß sowohl die Amplitude als auch die Atemfrequenz abnahm. Regelmäßig war die Abnahme der Frequenz größer als die Abnahme der Amplitude.

RAVENTOS berichtete weiter: „Wenn die Atmung aufhörte, war der Blutdruck immer noch erheblich hoch ... Die Zeitdifferenz zwischen Atemstillstand und Herzstillstand ist ziemlich groß und gibt genügend Warnung, wenn ein gefährlicher Spiegel erreicht wurde. Der durch Fluothane hervorgerufene Atemstillstand war leicht wieder zu beheben."

STEPHEN[25] berichtete, daß die Atemfrequenz im allgemeinen nicht verändert wurde. Bei einigen Patienten wurde nach chirurgischer Manipulation eine Tachypnoe bis zu 30—35 Atemzügen pro Minute gefunden.

GRIFFITH[11] gab an, daß die Ursache für die Tachypnoe eine Sensiblisierung der Hering-Breuer-Dehnungsreceptoren in der Lunge sei, genau so wie nach Trichloräthylen.

Zentralnervensystem. MARTIN[21] faßte die Wirkungen des Äthers auf das EEG zusammen. RAVENTOS[22] beobachtete, daß Tiere, die mit Halothan und Äther narkotisiert wurden, ähnliche EEG-Veränderungen zeigten. GAIN[10] bestätigte diese Befunde (Tabelle 1).

STEPHEN[25] beobachtete, daß Halothan zufriedenstellenden Schlaf, Analgesie und Muskelerschlaffung für viele operative Eingriffe hervorrufe. Er gab an: „In therapeutisch ungefährlichen Konzentrationen bewirkte es einen Grad von Muskelerschlaffung, wie er nach Cyclopropan in optimalen Konzentrationen erwartet werden kann."

STEPHEN[29] berichtete, daß die Analgesie in vielen Fällen sich langsam entwickelte. Dies weiche von der allgemein angenommenen Ansicht ab, daß Halothan eine schnell wirksame Substanz sei. STEPHEN fand, daß „der Patient gut narkotisiert erschien mit gleichzeitiger intercostaler Parese, aber der chirurgische Eingriff löste Extremitätenbewegungen aus."

Einer der größten Vorteile dieser Substanz ist der schnelle und konstante Effekt auf die Oropharyngealreflexe. Jeder, der mit dieser Verbindung gearbeitet hat, ist begeistert darüber, daß es möglich ist, einen oralen Tubus innerhalb von 1—2 min einzuführen und daß das Sprayen der Stimmbänder während der ersten Phase der Einleitung kein Atemanhalten verursacht.

ABAJIAN[1] gab an, daß mit 2% Halothan die Rachenreflexe genügend gedämpft sind, so daß eine Intubation ohne Muskelrelaxantien in etwa 90% der Fälle möglich ist. Die Zeit, bis die Intubation durchgeführt werden kann, ist ungefähr $^1/_4$ der von Äther.

Salivation, Schleimhautsekretion, postoperative Übelkeit und Erbrechen. Diese Wirkungen scheinen mit der ganglioplegischen Wirkung von Halothan einherzugehen. Sekretionen sind minimal. Wenn das halbgeschlossene System oder das Nichtrückatmungssystem angewandt werden, sind die Patienten bei der Beendigung der Eingriffe so trocken, daß ein Absaugen nur selten erforderlich wird.

RAVENTOS[22] beobachtete bei seinen Tierexperimenten, daß Hunde oder Affen während oder nach Anwendung von Halothan weder Übelkeit noch Erbrechen zeigten. Dies steht im Gegensatz zu dem Auftreten von Erbrechen in 50%, wenn Cyclopropan bei denselben Tieren angewandt wurde.

RAVENTOS[22] beobachtete außerdem, daß niemals eine Reizung der Mucosa der Trachea nach der Anwendung von Halothan gefunden wurde.

Leber. Schwere Leberschädigung ist möglicherweise der Hauptgrund für die Ablehnung von Chloroform.

Während in WATERS[25] Untersuchungsreihe nur wenige Leberkomplikationen gefunden wurden, gab er an: „... bekanntlich sind schwere Schädigungen der Leber und möglicherweise auch der Nieren nach der Anwendung von Chloroform aufgetreten. Diese können auch wieder auftreten."

Im Gegensatz hierzu wurde in zahlreichen Berichten angegeben, daß Halothan nur eine geringe oder gar keine Wirkung auf die normale oder veränderte Leber aufweist.

STEPHEN[29] gab von seinen experimentellen Untersuchungen an: „Soweit eine Bestimmung möglich ist, wurde Fluothane unverändert durch die Lungen ausgeschieden. In klinischen Konzentrationen scheint es keine Wirkung auf Leber- oder Nierenfunktion zu haben."

Er bemerkte ferner: „Ein Patient von einer anderen Klinik, der aus Gründen, die nicht mit der Narkose zusammenhängen, zur Sektion kam, aber nur kurze Zeit eine nach 4maliger Anwendung von Fluothane für einen langdauernden neurochirurgischen Eingriff, zeigte normales Leber- und Nierenparenchym."

GRIFFITH[11] berichtete: „Nach unserer Meinung hat Fluothane, wenn in den empfohlenen Narkosekonzentrationen angewandt, einen geringen toxischen Einfluß auf die Leber, wirkt weniger stoffwechselstörend und ist schneller ausgeschieden als Chloroform."

VIRTUE[27] berichtete: „... Die Bromsulphaleinretention bei Hunden, die Chloroform erhielten, war deutlich größer als bei Hunden, die unter gleichen Bedingungen Äther erhielten oder bei Hunden, die unter geringen hypoxischen Bedingungen Fluothane erhielten."

VISSER und TARROW[28], die 2 Patienten mit Verbrennungen untersuchten, die 43 bzw. 49 Halothan-Narkosen zum Verbandwechsel und zur Transplantation erhielten, berichteten, daß eine große Anzahl von Leberfunktionstesten keine signifikanten Wirkungen auf die Leberfunktion erkennen ließen.

LITTLE[17] berichtete nach zahlreichen klinischen Laborstudien gleichfalls über ein fast völliges Fehlen von Wirkungen auf die Leber.

Nieren. RAVENTOS[22], der die Wirkung auf die Nieren von Tieren bei Halothan-Narkose histologisch untersuchte, berichtete: „Diese bestehen aus einer Dilatation der proximalen Tubuli contorti und sind von geringgradigen cytologischen Veränderungen dieser Tubuli begleitet."

Weiterhin berichtete er: „Die Ausscheidung von Phenolrot war unverändert."

Wirkung auf andere Organsysteme. Verschiedene Berichte zeigen nach Halothananwendung nur geringe Veränderungen der Blutbestandteile, der Stoffwechselgrößen oder des Säure-Basen-Gleichgewichtes.

STEPHEN[25] gab an: „In keinem Fall war ein ungewöhnlicher Anstieg oder Abfall des Blutzuckers zu beobachten."

DOBKIN[7], der den Säure-Basenhaushalt nach Halothan-Narkose untersuchte, gab an: „Werte, die aus dem arteriellen Blut gewonnen wurden, zeigten keinen Hinweis auf eine fixierte Säureakkumulation sogar nach langdauernder Narkose; die Sauerstoffsättigung während der gesamten Dauer der Narkose bewegte sich in normalen Grenzen."

Nach KAUTZ[14] sind die Wirkungen auf den Uterus spezifisch. In seinem Bericht über „New and Non Official Drugs" gab er an: „Sogar bei oberflächlicher Narkose hemmt Halothan sowohl die schmerzlose Kontraktion des Uterus in der vorgerückten Schwangerschaft und die Kontraktion während der Geburt, unabhängig davon, ob diese spontan oder durch Wehenmittel hervorgerufen sind. Die Wirkung wurde verglichen mit derjenigen bei tiefer Äthernarkose. Schwere Blutungen, die bei unter Halothan-Narkose durchgeführten Kaiserschnitten auftreten, können möglicherweise mit dieser Wirkung auf den Tonus des Uterus zusammenhängen."

Pharmakologische Wirkung gleichzeitig angewandter Präparate

Die meisten Untersucher haben angegeben, daß Atropin oder Scopolamin in verhältnismäßig hohen Dosen vor oder während der Halothan-Narkose gegeben werden soll. Sie begründen dies damit, daß das parasympathische Nervensystem durch die ganglioplegische Wirkung dieser Substanz nicht gehemmt wird. Eine Bradykardie kann durch eine Erniedrigung der Narkosetiefe oder wenn diese nicht wirksam oder möglich ist, durch Gabe von Atropin intravenös behandelt werden.

KAUTZ[14] gab an: „Wenn Atropin durch Scopolamin ersetzt wird, muß man daran denken, daß letzteres nur die halbe Wirkungsstärke von Atropin auf den Herzvagus hat."

BRENNAN[5] betonte, daß „Hyoscine (Scopolamin) kein geeignetes Austauschmittel für Atropin ist, da es in den üblichen Dosen nur eine geringe Hemmwirkung auf den Herzvagus ausübt. Die geübte Praxis in diesem Anaesthesiezentrum ist die Gabe von 0,6 mg Atropin mit der Einschlafdosis von Thiopenton intravenös und die darauffolgende Verabreichung von zusätzlichem Atropin nur dann, wenn die Pulsfrequenz ungewöhnlich langsam wird."

MARRETT[20] meinte: „Unabhängig von der vorherigen Prämedikation muß Atropin $^1/_{100}$ Grain (0,65 mg) intravenös allein oder gemischt mit der Einschlafdosis von Thiopenton verabreicht werden, um den Patienten vor dem Reflex der Herzhemmwirkung der Substanz zu schützen und einen möglichen Blutdruckabfall zu verhindern."

DAWSON und die Gruppe der Mayo Klinik[6] berichteten, daß sie nicht in der Lage seien, Atropin bei ihren herzchirurgischen Eingriffen anzuwenden. In ihren Händen hatte dies keinen Einfluß auf den Verlauf der Operation.

Muskelrelaxantien der verschiedensten Arten wurden zusammen mit Halothan angewendet.

KAUTZ[14] berichtete: „Succinylcholin, Decamethonium und Gallamine waren für diesen Zweck von zufriedenstellender Wirkung. Gallamine besitzt zusätzlich den theoretischen Vorteil, die Wirkung des Herzvagus zu hemmen und kann so möglicherweise die durch Halothan hervorgerufene Bradykardie verringern. Andererseits hat Tubocurarin tiefe und irreversible Blutdrucksenkung bei Tieren, die mit Halothan narkotisiert wurden, hervorgerufen. Deshalb sollte Tubocurarin wenn möglich nicht bei Patienten angewandt werden, soweit nicht weitere Untersuchungen die Ungefährlichkeit dieser Substanz eindeutig erweisen."

In der Originalarbeit von JOHNSTONE[13] wird mitgeteilt daß Tubocurarin unangenehme Wirkung gezeigt habe, wenn es gleichzeitig mit Halothan angewandt wurde. Dies kann möglicherweise mit den additiven Effekten beider Substanzen auf die sympathischen Ganglien zusammenhängen.

BURNAP und VANDAM[4] haben ähnliche Ergebnisse mitgeteilt. Andere Substanzen, die Schwierigkeiten verursacht

haben, wenn sie gleichzeitig mit Halothan angewandt wurden, sind Hexamethoxium, Reserpin und Chlorpromazin.

KAUTZ[14] berichtete über eine ungewöhnliche Empfindlichkeit bei einem Patienten, der Hexamethoxium erhielt, um den Blutdruck zu senken. Der Blutdruck war schwierig aufrechtzuerhalten bei einem Patienten, der Reserpin genommen hatte. Chlorpromazin, das gegeben wurde, um postoperativ einen Schüttelfrost zu verhindern, verursachte einen schweren Blutdruckabfall. Im selben Sinn, jedoch nicht im Zusammenhang mit anderen Substanzen, äußerte sich BRENNAN[5]: „Die andauernde Gefäßerweiterung auf Grund der Hemmung des Sympathicus erleichtert erheblich den schnellen Ersatz von Blutverlust, obwohl er den Patienten gegenüber der Blutdrucksenkung auf Grund von Blutungen empfindlicher macht."

Technik

Welches sind die grundlegenden Anforderungen für die Halothantechnik?

1. Die Atmung darf nicht behindert werden. Ein Herz, das durch die direkte Wirkung von Halothan bereits gehemmt und durch Blutdrucksenkung auf Grund peripherer Gefäßerweiterung belastet ist, auch noch einer Hypoxie zu unterwerfen, erscheint undenkbar. Glücklicherweise kann die Atmung leicht kontrolliert werden, sogar in den oberflächlichen Stadien der Narkose. Ein oraler Tubus kann innerhalb einer sehr kurzen Zeit nach Einleitung der Narkose eingesetzt werden. Der Larynx wird fast zur gleichen Zeit unempfindlich wie der Oropharynx. Die Bronchien scheinen zu erschlaffen. Das Endergebnis ist ein Patient, der im allgemeinen unbehindert ist und leicht mit Sauerstoff versorgt werden kann. Jede Behinderung ist ein Signal für eine Beatmung mit 100%igem Sauerstoff. Es ist möglich, die Einleitung der Anaesthesie wieder aufzunehmen, sobald das Myokard erneut mit Sauerstoff versorgt ist.

2. Die Dosierungseinrichtungen müssen 1,0%ige Konzentrationsunterschiede ermöglichen. WATERS hat bereits diesen Punkt in seiner ausgezeichneten Darstellung des Chloroforms hervorgehoben. Halothan hat eine ebenso starke Wirkung auf das Herz wie Chloroform. Die Konzentrationen für die Narkose bewegen sich von 0,1—2%. Diese geringe Schwankungsbreiten erheben die Forderung auf Dosierungsmesser, die besonders empfindlich sind.

3. Die Konzentrationen müssen innerhalb der Grenzen gehalten werden, die keine negativen Einflüsse auf das Herzkreislaufsystem ausüben. In den Händen des Erfahrenen sind Nebenwirkungen auf das Herz ungewöhnlich. Herzstillstände traten in vielen der berichteten Serien auf. Sie gehen jedoch in der Häufigkeit nach den ersten 100—500 Anwendungen zurück.

4. Halothan kann allein oder mit anderen Inhalationsnarkotica angewandt werden. ABAJIAN[2] bevorzugt die Technik mit Halothan-Sauerstoff für die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose. Andere ziehen vor, die durch Lachgas oder Äther hervorgerufene Analgesie auszunutzen, um die notwendige Halothankonzentration zu reduzieren.

Unsere Technik

Der Autor beansprucht keine Originalität für die klinische Anwendung von Halothan. ABAJIAN[2], Berater des Surgeon General der amerikanischen Luftwaffe, demonstrierte die Halothan-Narkose im USAF-Hospital, Lackland Air Force Base. Er lieferte die physikalischen Zahlenwerte aus seinen Laboratorien, die durch Infrarotanalyse in den Air Force-Laboratorien bestätigt werden konnten. Unser einziger Beitrag war die Anwendung von Lachgas als Verdünnungsmittel. Bevor wir Lachgas mit Halothan anwandten, hatten wir uns davon überzeugt, daß die Gewebe in ausreichendem Maße mit Sauerstoff versorgt waren, indem wir Infrarotanalysen sowie chemische und physikalische Methoden der Oxymetrie benutzten. Eine dieser Tabellen mit physikalischen Werten ist wiedergegeben (Abb. 2).

Es kann hieraus entnommen werden, daß bei einem Strom von 100—200 cm³ Sauerstoff durch den Kupferkessel eine vollkommene Angleichung der Temperatur mit der Raumtemperatur erreicht wird. Das ganze Prinzip des Kupferkessels beruht auf seiner Absorption von Wärme von der Raumluft, um eine konstante Temperatur zur Verdampfung aufrechtzuerhalten. Der gleiche Effekt kann mit jedem Apparat, der eine Temperaturstabilität gewährleistet, bewirkt werden (EMO-Verdampfer, Fluotec usw.).

Die Einfachheit unserer Technik kann sehr leicht demonstriert werden (Abb. 3). Nehmen wir an, daß die durchschnittliche Temperatur des Operationsraumes 20° C (68° F) beträgt, dann ist der Dampfdruck von Halothan 243 mm Hg. Wenn 100 cm³ Sauerstoff in den Kupferkessel einfließen, dann werden 100 cm³ zusammen mit 50 cm³ Halothan ausfließen. Um so eine 1%ige Konzentration zu gewährleisten, werden 100 cm³ in den Kessel durch eine Spezialgasuhr eingefüllt. Dies wird verdünnt durch 4850 cm³ von einer separaten Quelle nahe des Kessels (50 cm³ Halothan in 5000 cm³ Gesamtdurchfluß ergibt eine 1%ige Konzentration). 2%ige Konzentrationen können

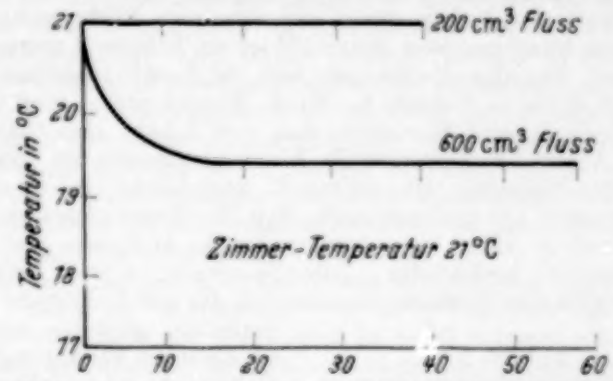


Abb. 2. Herabsinken der Temperatur bei Gebrauch von im Kupferkessel befindlichen Halothan bei verschieden starker Konzentration (ABAJIAN)

erzielt werden, wenn 200 cm³ durch den Kessel gegeben und mit 4750 cm³ verdünnt werden. (100 cm³ in 5000 cm³ Gesamtdurchfluß ergibt eine 2%ige Konzentration.)

Der Verdampfer und die Quelle zur Verdünnung müssen außerhalb des Kreissystems gehalten werden, da die Konzentration sonst nicht vorhergesagt werden kann.

Wir wenden eine 50/50 Mischung von Lachgas und Sauerstoff an. Wir benutzen ein halbgeschlossenes System mit häufigem Ausspülen des Atembeutels und teilweiser Ausnutzung des Atemkalks.

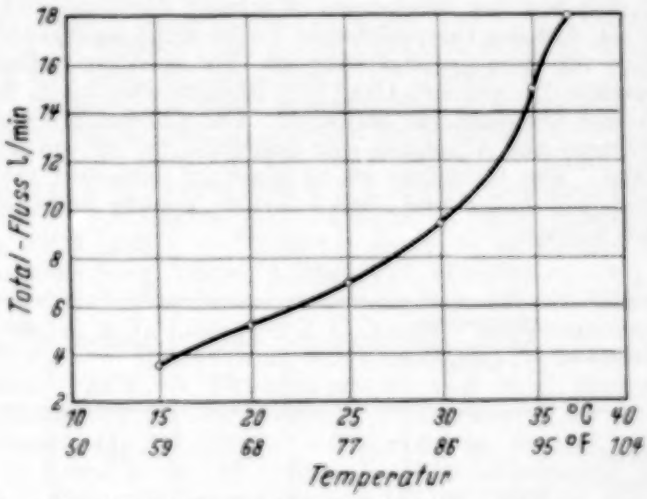


Abb. 3. Gesamter Fluß zu geben: 1% Halothan mit 100 cm³ durch Kupferkessel (ABAJIAN).

Tabelle 2

Dampfdruck	243 mm HG
Gas, das vom Kessel kommt	1/3 Halothan i. vol.
100 cm³ Sauerstoff in den Kessel	100 cm³ Sauerstoff Vol. das zusammen mit 50 cm³ Halothan den Kessel verläßt
Zur 1%igen Konzentration	
Durch den Kessel	100 cm³ } 5000 cm³ total
Verdünnung	4850 cm³ }
Zur 2%igen Konzentration	
durch den Kessel	200 cm³ } 5000 cm³ total
Verdünnung	4750 cm³ }

Wir wenden bei Kindern und Erwachsenen das gleiche Gesamtvolumen an, obwohl kleinere Volumina bei Kindern benutzt werden können. Das Nichtrückatmungssystem gelangt bei Kindern zur Anwendung.

Tabelle 2 zeigt Korrekturen für unterschiedliche Raumtemperaturen. Wenn die Raumtemperatur wärmer als 20° C

ist, erfolgt die Verdampfung in dem Kupferkessel schneller. Deshalb muß mehr Verdünnungsgas angewandt werden. Das Umgekehrte gilt gleichfalls. Ein Raum, der kälter als 20° C ist, erfordert eine geringere Menge Verdünnungsgas, da die Verdampfung langsamer erfolgt.

Azeotrope Mischung

Azeotrope Mischungen können hergestellt werden, da Halothan und Äther sich vollständig mischen. Sie behalten ihre Löslichkeit und haben einen gemeinsamen Siedepunkt. Die azeotrope Mischung von HUDON[12] ist in Tabelle 3 angegeben. Beachten Sie das Verhältnis von 68,3 cm³ Halothan und 31,7 cm³ Äther in Tabelle 4. Nach HUDON ergibt eine 3%ige Durchflußrate eine Konzentration von 2,04% Halothan und 0,96% Äther. Entsprechende Konzentrationen im Blut ergaben für Halothan 10—12 mg-% und Äther 12—40 mg-%.

ARTUSIO[3] hat nachgewiesen, daß Blutkonzentrationen von 25—50 mg-% Äther eine entsprechende Analgesie bewirken.

HUDON[12] berichtete: „Die Mischung von Fluothane-Äther ergibt eine Narkose, die ziemlich der mit Fluothane allein erzielten gleicht: schnelle und leichte Einleitung ohne Sekretion und frühzeitige Unterdrückung der Rachen- und Kehlkopfreflexe ... jedoch ist die Ventilation besser als mit Fluothane allein ... Die Blutdrucksenkung ist nicht konstant; in einigen Fällen ist sie 20 mm Hg oder mehr während einer zu schnellen Einleitung, aber während der Aufrechterhaltung der Narkose tendiert der Blutdruck zu einer Rückkehr auf etwa normale Werte ..."

Tabelle 3

Narkosemittel	Siedepunkt °C
Halothan	50,2
Äther	36,5
Halothan-Äther-Azeotrope 86,3 + 31,7 cm³ .	51,5

RAVENTOS und DEE[23] andererseits haben entgegengesetzte Ergebnisse mit der azeotropen Mischung veröffentlicht. Sie gaben an, daß der therapeutische Index nicht signifikant verschieden von dem des Halothan ist. Die azeotrope Mischung verursachte den gleichen Grad von Blutdrucksenkung, Bradykardie und Dyspnoe wie Halothan. Die Überempfindlichkeit des Herzens auf Adrenalin war ungefähr die gleiche wie bei Halothan. Die Mischung ist explosiv in derselben Größenordnung wie Äther und dieses Risiko konnte nicht ausgeschaltet werden.

Tabelle 4

Narkosemittel	Eingeatmetes Narkosemittel %	Halothan %	Äther %	Stadium 3 mg	Arterielles Blut mg
Halothan .	3	3	0	15	
Halothan-Äther-Azeotrope	3	2,04	0,96	Halothan Äther	10—12 12—40

Schlußfolgerungen. Tabelle 5 faßt die entsprechenden Wirkungen von Lachgas-Äther, Cyclopropan und Halothan zusammen. Die Anwendung von Lachgas bewirkt eine schnelle und glatte Einleitung. Eine rasche Kontrolle der Narkosetiefe ist während des ersten Stadiums der chirurgischen Anaesthesie möglich. Darüber hinaus jedoch kann ein Fortschreiten nicht garantiert werden, ohne den Patienten einer ausreichenden Sauerstoffkonzentration zu berauben. Schweißabsonderung und Sekretion sind gering unter der Voraussetzung, daß die Hypoxie nicht dazwischen kommt. Die capillare Blutung ist gering, da der physiologische Mechanismus während den oberflächlichen Stadien der Narkose unbeeinflußt bleibt. Unter der Voraussetzung einer genügenden Sauerstoffzufuhr sind keine Nebenwirkungen auf das Herz und den Kreislauf oder irgendein anderes Körperorgan bekannt. Das Erwachen ist schnell mit nur geringgradiger Übelkeit und Erbrechen ohne Überlagerung mit einer Hypoxie. Lachgas ist nicht explosibel und stabil mit Atemkalk.

Die Nachteile von Lachgas sind das Fehlen genügender Wirkungsstärke und ein ungünstiger Sicherheitsgrad, wenn seine Wirkung durch Senkung der Sauerstoffkonzentration gesteigert werden soll. Als Analgeticum hat Lachgas wenig Ebenbürtiges.

Äther wurde ohne Gefahren viele Jahre angewandt und wird auch weiterhin angewendet werden. Er bewirkt eine gute Muskelerschlaffung mit einem großen Sicherheitsquotienten zwischen dem Eintreten von Schwierigkeiten und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Eine ausgezeichnete Muskelerschlaffung erfolgt bei hohen Sauerstoffkonzentrationen. Der Blutdruck ist nur sehr selten übermäßig gesenkt und Äther kann mit Atemkalk benutzt werden.

Tabelle 5

+ = positiv; 0 = negativ.

Halothaneffekte	Lachgas	Äther	Cyclopropan	Halothan
Rasche und glatte Einleitung	+	0	+	+
Reizung des Respirationstraktes	0	+	0	0
Gute Muskelerschlaffung . .	0	+	0	0
Schnelle Tiefenkontrolle. . .	+	0	+	+
Guter Sicherheitsquotient . .	0	+	+	0
Schweißabsonderungen und Sekretionen	0	+	+	0
Capillare Blutung	0	+	+	0
Herzunregelmäßigkeiten . .	0	+	+	+
Nachteilige Effekte auf andere Körperorgane . . .	0	+	0	0
Verträglichkeit mit ausreichendem O_2	0	+	+	+
Kontrollierbarer Blutdruck .	+	+	+	+
Schnelles Wiedererwachen .	+	0	+	+
Postoperative Übelkeit und Erbrechen	0	+	+	0
Stabilität mit Atemkalk . .	+	+	+	+
Explosionsgefahren	0	+	+	0

Seine Nachteile sind ebenfalls gut bekannt. Eine Narkoseeinleitung mit Äther kann an sich schädigend sein. Die Kontrolle der Narkose-Tiefe ist langsam, und es ist notwendig, die Anforderungen an die Muskelerschlaffung lange im voraus zu wissen. Die Konzentration muß frühzeitig herabgesetzt werden oder der Patient schläft stundenlang nach der Operation. Dies kann Schwierigkeiten bei Operationen, die eine Muskelerschlaffung am Ende der Operation erforderlich machen (intraabdominalle Eingriffe) verursachen. Die Sekretionen sind sowohl während als auch nach der Operation reichlich und zäh. Capillare Blutungen infolge der peripheren Gefäßerweiterung können auftreten. Nebenwirkungen auf viele Organsysteme während und nach der Operation sind berichtet worden. Diese schließen Wirkungen auf Herz, Leber und Nieren ein. Das Erwachen ist langsam mit einer großen Tendenz zu Übelkeit und Erbrechen. Äther ist in allen Narkosebereichen explosibel.

Äther ist ein ausgezeichnetes Narkoticum für alle, die Substanzen mit langsamen aber ungefährlichen Wirkungen verwenden sollten.

Cyclopropan wurde für fast jeden bekannten chirurgischen Eingriff angewandt und ist heutzutage das Mittel der Wahl in vielen „teaching" und „non teaching"-Spitälern von Ruf. Es ist wirkungsstark und erlaubt im allgemeinen eine schnelle und leichte Einleitungsphase. Es reizt den Respirationstrakt nicht und ermöglicht eine einfache Kontrolle der Atmung sogar in geringen Konzentrationen. Die Narkosetiefe kann schnell und einfach kontrolliert werden. Zwischen Atemstillstand und Kreislaufversagen besteht ein großer Abstand. Nur geringe Wirkungen auf Organsysteme mit Ausnahme des Herzkreislaufsystems wurden beobachtet. Cyclopropan ist stabil mit Atemkalk.

Auf der negativen Seite muß jedoch gesagt werden, daß die Muskelerschlaffung in ungefährlichen Konzentrationen nur gering ist. Bevor die Muskelrelaxantien bekannt waren, mußte für eine ausreichende Muskelerschlaffung bei großen abdominalen Operationen bis an die Grenze der toxischen Konzentrationen gegangen werden. Sekretionen sind auf Grund des parasympathischen Effekts stark. Im Operationsgebiet finden sich starke Sickerblutungen. Herzunregelmäßigkeiten sind häufig und haben besonders in der Hand des Nichtgeübten schwerwiegende Folgen. Ebenso ist postoperative Übelkeit häufig. Cyclopropan ist in allen Narkosekonzentrationen explosibel.

Halothan hat viele offensichtliche Vorteile. Leichte Einleitung ist die Regel. Es reizt die Schleimhaut des Respirations-

traktes nicht, Kontrolle der Narkosetiefe ist schnell, Sekretionen sind selten. Der Chirurg bemerkt das Fehlen von Sickerblutungen in der Wunde, wenn Halothan in geringen Konzentrationen angewandt wird. Es scheint keine Wirkungen auf ein Organsystem zu haben. Es ist auf hohen Konzentrationen von Sauerstoff gut verträglich. Der Blutdruck kann durch eine Reduzierung der Konzentration kontrolliert werden. Das Erwachen ist schnell mit nur geringer Übelkeit und Erbrechen. Es ist stabil mit Atemkalk und nicht explosibel.

Indem Halothan anscheinend nur wenig Fehler hat, so können jedoch diejenigen, die bekannt sind, schwere Konsequenzen nach sich ziehen. Depression des Herzmuskels und der geringe Sicherheitsquotient kann schwerwiegend sein. Wenn es allein in nicht toxischen Konzentrationen angewandt wird, hat es nur geringe muskelerschlaffende Eigenschaften.

Bei einer Kombination von Lachgas mit Halothan scheinen die Nachteile von Halothan verringert zu werden. Durch das Hinzukommen der mit Lachgas erzielten Analgesie ist es möglich, den Patienten in einer geringen Konzentration von Halothan zu halten. Hierdurch wird die Tendenz zu Herzkreislaufkomplikationen wie Bradykardie, Herzunregelmäßigkeit und/oder Blutdrucksenkung reduziert. Zur Muskelerschlaffung kann eines der depolarisierten Muskelrelaxantien angewandt werden. Hierduch wird die Notwendigkeit für hohe Halothankonzentrationen sogar noch mehr reduziert. Das Relaxans kann ebenfalls zur Behebung von Täuschungen in der Beurteilung der Narkosetiefe verwandt werden, die sogar dem trainierten Anaesthesisten unterlaufen können.

Das Endergebnis ist, daß wir Halothan in einem sog. „balancierten Narkosesystem" anwenden. Um eine Analgesieanaesthesie des Patienten zu erzielen, werden die Narkosemittel in geringen Konzentrationen angewandt; Muskelrelaxantien werden gegeben, um den chirurgischen Eingriff zu erleichtern.

Summary. Halothane, 1,1,1-trifluoro, 2,2-bromochloroethane, is an agent resembling chloroform in its clinical action. It meets most of the chemical and physical properties of an ideal anesthetic, which are: 1. Absence of chemical toxicity, 2. Absence of flammability and explosibility, 3. Anesthetically potent.

If given in high concentration, it will depress the cardiovascular system causing hypotension. This is reversible by reducing the concentration. There is increased cardiac sensitivity to epinephrine. It is generally stated that concentrations up to 2% will cause little depression of the cardiovascular system. These are the concentrations required for induction and maintenance.

It also causes depression of the respiratory system if given in high concentrations. However, several reports have stated that there is no hypoventilation when it is employed in the concentrations required for maintenance of anesthesia.

The pharyngeal reflexes are depressed rapidly so that it is possible to insert an oral pharyngeal airway within one to two minutes. Secretions are minimal, particularly when the semiclosed or non-rebreathing systems are employed. There is little irritation of the trachea so that mucous is not a problem. It has little effect on the liver, measured clinically or by the laboratory. This is one of the main detracting features of chloroform. It does not appear to affect the kidney. However, the musculature of the pregnant uterus is inhibited by halothane. Severe hemorrhages have occurred during Caesarean sections performed under halothane anesthesia because of this effect.

The following basic requirements must be met in administering halothane: 1. Respiratory exchange must be unobstructed, 2. Metering devices must be sensitive to 1% volume changes, 3. Concentrations must be kept within limits which do not effect the cardiovascular system adversely. Two per cent should not be exceeded.

Our technique employs 50/50 concentrations of nitrous oxide-oxygen as a diluent. Oxygen is flowed through the vaporizor by means of a separate circuit. This halothane-oxygen mixture is diluted in a separate chamber by nitrous oxide oxygen. By employing a separate circuit for vaporization of the halothane, we assure accurate concentrations. By adding the analgesia obtained by nitrous oxide, it is possible to maintain the patient with lower concentrations than with halothane-oxygen alone. A semi-closed system is employed. Respirations are assisted or controlled throughout.

The smooth induction ,the lack of irritation to the respiratory mucousa, the rapid depth control, the lack of effects on organ systems, the non-flammability are advantages to its use.

While halothane appears to have few faults, those which are known can cause serious sequelae. The depression of the myocardium and the small margin of safety can be serious. It has poor muscle relaxing properties when employed in safe concentrations. Muscle relaxation must be accomplished by supplementation with muscle relaxants.

The administration of halothane is employed in our clinic in a "balanced anesthesia" system. The nitrous oxide-oxygen-halothane are employed in light concentrations for analgesia-anesthesia. Muscle relaxants are administered to facilitate the surgery.

Literatur. [1] ABAJIAN jr., J., H. H. BRAZELL, G. A. DENTE and B. L. MILLS: J. Amer. med. Ass. **171**, 535 (1959). — [2] ABAJIAN jr., J.: Personal Communications. — [3] ARTUSIO jr., J. F.: J. Pharmacol. exp. Ther. **111**, 343 (1954). — [4] BURNAP, T. K., S. J. GALLA and L. D. VANDAM: Anesthesiology **19**, 307 (1958). — [5] BRENNAN, H. J., A. R. HUNTER and M. JOHNSTONE: Lancet **1957 II**, 453. — [6] DAWSON, B., R. A. THEYE and J. W. KIRKLIN: Anesth. and Analg. **39**, 59 (1960). — [7] DOBKIN, A. B.: Anesthesiology **20**, 10 (1959). — [8] FABIAN, L. W., C. R. STEPHEN, M. BOURGOIS-GAVARDIN and S. J. DENT: Anesthesiology **20**, 27 (1959). — [9] FERGUSON, J.: Proc. roy. Soc. B. **127**, 387 (1939). — [10] GAIN, E. A., and S. G. PALETZ: Canad. Anaesth. Soc. J. **4**, 289 (1957). — [11] GRIFFITH, H. R., J. G. ROBSON, W. G. CULLEN and D. M. M. GILLIES: Anesth. and Anal. **37**, 316 (1958). — [12] HUDON, F., A. JACQUES and P. A. BOIVIN: Canad. Anaesth. Soc. J. **5**, 403 (1958). — [13] JOHNSTONE, M.: Brit. J. Anaesth. **28**, 392 (1956). — [14] KAUTZ, H. D.: J. Amer. med. Ass. **170**, 1811 (1959). — [15] KRANZ, J. C., C. S. PARK, E. B. TRUITT and A. S. C. LING: Anesthesiology **19**, 38 (1958). — [16] LEAKE, C. D., and M. Y. CHEN: Anesth. and Analg. **10**, 1 (1931). — [17] LITTLE, D. M., C. M. BARBOUR nad J. B. GIVEN: Surg., Gynec. Obstet. **107**, 712 (1958). — [18] LONG, J. P., and C. B. PITTINGER: Anesthesiology **19**, 106 (1958). — [19] LU, G., J. S. L. LING and J. C. KRANZ: Anesthesiology **14**, 466 (1953). — [20] HARRETT, H. R.: Anaesthesia **14**, 28 (1959). — [21] MARTIN, J. T., A. FAULCORNER jr. and R. G. BICKFORD: Anaesthesiology **20**, 359 (1959). — [22] RAVENTOS, J.: Brit. J. Pharmaciol. **11**, 394 (1956). — [23] RAVENTOS, J., and L. DEE: Brit. J. Anaesth. **31**, 46 (1959). — [24] SEVERINGHAUS, J. W., and S. C. CULLEN: Anaesthesiology **19**, 165 (1958). — [25] SUCKLING, C. W.: Brit. J. Anaesth. **29**, 466 (1957). — [26] VIRTUE, R. W., K. W. PAYNE, L. J. CARANNA, G. S. CORDON and R. R. REMBER: Anaesthesiology **19**, 478 (1958). — [27] VISSER, R. R., and A. B. TARROW: Aensth. and Analg. **38**, 301 (1959). [28] WATERS, R. M.: Chloroform. A study after 100 years, edit. **1**, p. 121—124. Madison: University Wisconsin, Press, ed. 1951.

Weitere Literatur. DEVINE, J. C., W. K. HAMILTON and C. B. PITTINGER: Anesthesiology **19**, 11 (1958). — DOBKIN, A. B., J. H. HARLAND and S. FEDORUK: Anesthesiology **21**, 13 (1960). — HALL, K. D., and F. H. NORRIS: Anesthesiology **19**, 339 (1958). — JOHNSTONE, M.: Brit. J. Anaesth. **30**, 435 (1958). — MACWATT, D. J. L., P. E. O'SHAUGHNESSY and D. J. PAVER: Canad. med. Ass. J. **80**, 973 (1959). — SEIFLOW, G. A. F.: Brit. J. Anaesth. **29**, 438 (1957). — SMITH, R. H., and P. P. VOLPITTO: Anaesthesiology **21**, 1 (1960).

Über Aufgaben und heutige Technik der Periduralanaesthesie in der Geburtshilfe und Gynäkologie

Von **H. Schaudig**

Aus der Frauenklinik der Universität Mainz (Komm. Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg)

Die Lokalanaesthesieverfahren haben durch die Entwicklung der modernen Narkosemethoden naturgemäß an Bedeutung verloren. Trotzdem sind sie nicht überflüssig oder vollkommen entbehrlich geworden. Bei schweren Stoffwechsel-, Lungen-, Leber- und Nierenkrankheiten sind sie auch heute noch den Allgemeinnarkosen überlegen. So hat auch die Periduralanaesthesie (Pda.) als eine besonders günstige Form lokaler Schmerzausschaltung in der Gynäkologie und Geburtshilfe ihre Berechtigung behalten, wenn auch ihr Indikationsgebiet kleiner geworden ist.

Sehr wertvoll ist uns die Pda. bei Schnittentbindungen, weil nur bei lokalen Anaesthesien ein Narkoseeinfluß auf das Kind in jedem Falle ganz und sicher unterbleibt und ihr dabei die bekannten Nachteile der Lumbalanaesthesie fehlen.

Zwar sehen Bach, Frangiadakis, Hochuli u. a. die Ergebnisse der Barbiturat-Lachgasnarkosen mit Muskelrelaxantien für die Kinder als gleich gut an. Doch wird man dieser Ansicht nur beipflichten können, wenn 300—500 mg an Barbituraten zur Narkoseeinleitung ausreichen. Werden aber bei sehr erregten Frauen, bei heftigsten Wehenschmerzen, bei Kranken, die an Schlaf- oder Schmerzmittel, an Alkohol und Nicotin gewohnt sind, mehr als 500 mg als Einschlafdosis benötigt, so wird man eine Barbiturateinwirkung auf das Kind nicht immer mit Sicherheit vermeiden können. Bei ausgetragenen und ungeschädigten Kindern mag dies belanglos sein, dagegen aber nicht bei unreifen oder geschädigten Kindern, die ja oft die Indikation zur operativen Entbindung abgeben.

So fand Bach bei seinem Krankengut bei den Allgemeinnarkosen eine viermal höhere kindliche Mortalität im Vergleich zur Lumbalanaesthesie.

Auch Ruppert ist der Ansicht, daß die Allgemeinnarkosen einen großen Anteil an der kindlichen Mortalität hätten.

Wendl hat in einer größeren Zusammenstellung bei den Allgemeinnarkosen eine kindliche Sterblichkeit von 15% gefunden, bei Lokal- und Leitungsanaesthesien lag sie dagegen bei 8%!

Trotz dieser unzweifelhaften Vorzüge wird von der Pda. wenig Gebrauch gemacht. Hohe Versagerquote, die lebensbedrohliche Gefahr einer intralumbalen Injektion, häufig unzureichende Schmerzausschaltung, Schockgefahr, Zeitverlust und psychische Belastung der Kranken werden ihr zur Last gelegt und haben sie in Mißkredit gebracht. Aber alle diese Nachteile und Gefahren lassen sich leicht umgehen oder so mindern, daß ihnen keine wesentliche Bedeutung mehr zukommt. Es soll nun im folgenden geschildert werden, wie wir auf Grund langjähriger Erfahrung vorgehen, um diese unerwünschten Nebenerscheinungen auszuschalten.

Technik

Wir verwenden die fertigen Ampullen der PPP-Plombe von Hoechst, die 10 ml einer 5‰igen Pantocainlösung in 6%iger Lösung von Polyvinylpyrrolidonchlorid als Kolloid enthalten.

Für die Zuverlässigkeit der Anaesthesie ist die Sicherheit der periduralen Applikation die erste Voraussetzung. Die zahlreichen verschiedenen Angaben zur Technik weisen darauf hin, daß keine restlos befriedigt (Federverfahren nach Brunner und Iklé, Ballonverfahren nach Macintosh, Lee mit dem „loss of resistance" und dem „verschwindenden Tropfen", graduierte Sonde nach Goepel, Manometeranwendung nach Philippides und Ruppert, Steigrohrtest nach Frère). Aber auch das sog. Stempeldruckverfahren nach Dogliotti, das wohl am häufigsten angewendet wird, erwies sich uns als nicht ganz zuverlässig. Durch eine geringfügige Änderung dieses Kunstgriffes haben wir eine größere Sicherheit im Auffinden des Periduralraumes erreichen können.

Nach Dogliotti wird die Nadel soweit in die Tiefe geschoben, bis das Ligamentum flavum gefühlt wird. Dann erst wird die Spritze mit Kochsalzlösung aufgesetzt und die Nadel durch Druck auf den Spritzenstempel bis zum Nachlassen des Injektionswiderstandes weitergeschoben. Es gelingt aber nicht immer, das Ligament zu fühlen, weil es sich manchmal in seiner Konsistenz nicht deutlich genug von dem vorgelagerten Gewebe unterscheidet. Es kann, wie es z. B. manchmal bei Graviden durch allgemeine Gewebsauflockerung vorkommt, zu weich sein oder Haut und interspinale Bänder können bei besonders großer Straffheit der Nadel einen so gleichmäßigen Widerstand entgegensetzen, daß eine verschiedene Schichtdicke und damit das Ligamentum flavum nicht mehr feststellbar sind. Wenn aber dieses Band nicht erkannt wird, so entsteht eine große Unsicherheit im Treffen des Periduralraumes; außerdem wird die Gefahr einer unbemerkten Duraverletzung sehr groß. Auch auf den örtlichen Injektionswiderstand kann man sich nicht immer verlassen, weil manchmal, besonders bei Adipösen und auch vereinzelt bei Graviden, der Injektionswiderstand schon im Bereich des Ligamentum interspinale so gering sein kann, daß man irrtümlicherweise glaubt, im Periduralraum zu sein. So entstehen dann die vollständigen Versager, die bei der Adipositas als besonders häufig beschrieben werden. Wir konnten aber bei Adipösen nie Unterschiede im Anaesthesieeffekt gegenüber asthenischen Frauen beobachten. Offensichtlich werden sie nicht durch eine von Schober angenommene größere Adsorption an das peridurale Fettgewebe, sondern durch die größeren technischen Schwierigkeiten und auch durch eine unterschätzte Tiefe des Periduralraumes verursacht.

Um das Ligamentum flavum sicherer zu erkennen, setzen wir unterschiedlich zur Technik von Dogliotti die Kochsalzspritze sofort nach dem Stich durch das supraspinale Band auf die Nadel. Es hat sich uns als zweckmäßig erwiesen, die Nadel nicht allein durch Druck des rechten Daumens auf den Spritzenstempel vorzuschieben, sondern dies mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand zu tun, weil man ohne dazwischengeschobene Spritze einen besseren Kontakt zur Nadel hat und sich dadurch das Fühlen des Ligamentum flavum erleichtert. Die rechte Hand kann das Stechen unterstützen; ihre Hauptaufgabe aber ist die dauernde Prüfung des Injektionswiderstandes. Wenn nun im Bereich des Ligamentum interspinale der Injektionswiderstand schon sehr gering ist, wird man sich nicht beirren lassen, sondern trotzdem weiter in die Tiefe gehen. Sollte man das Ligamentum flavum nun nicht fühlen, so erkennt man es trotzdem immer an der stets vorhandenen erneuten Verstärkung des Injektionswiderstandes. Wenn es dann durchstochen ist, so wird der Spritzenkolben in solchen Fällen ein zweites Mal leicht beweglich: der Periduralraum ist mit Sicherheit erreicht.

Schutz vor intralumbaler Injektion

Das durch die beschriebene Technik gewährleistete sichere Erkennen des Ligamentum flavum schützt zwar weitgehend, aber nicht absolut zuverlässig vor einer subarachnoidalen Injektion. Da auch ein Ausbleiben eines Liquorabflusses einen intralumbalen Nadelsitz nicht sicher ausschließt, erhält man die letzte Sicherheit vor einer solchen Komplikation nur dadurch, daß man während der Injektion die Wirkung am möglichst sitzenden und wachen Patienten beobachtet und nur kolloidale Lösungen verwendet. Bei einer intralumbalen Injektion stellen sich sofort Zeichen einer gestörten Sensibilität und Motorik ein, während ja bekanntlich bei periduraler Applikation vor Ablauf von 10 min keine Wirkung erkennbar ist. Deshalb unterbrechen wir nach einer Gabe von 4 ml der Plombenlösung die Injektion für 2 min. Erst nachdem wir uns von einer ungestörten Sensibilität und Motorik überzeugt haben, geben wir den Rest. Nach einer weiteren Sensibilitätsprüfung wird der Kranke bei erhaltener Berührungsempfindlichkeit flach gelagert. Ist aber der Verdacht auf eine intralumbale Injektion gegeben, so belassen wir den Kranken bis zur Rückkehr der Sensibilität in aufrechter Haltung. Die durch das Kolloid hyperbar gewordene Lösung sinkt dann nach caudal ab, so daß die lebenswichtigen medullären Zentren nicht ergriffen werden. So kommen die Patienten auch bei intralumbaler Injektion nicht in Lebensgefahr.

Eine Komplikation dieser Art haben wir einmal erlebt, nachdem 17 ml der PPP-Plombe unbemerkt subdural injiziert wurden. Da während der Injektion Sensibilität und Motorik vollkommen aufgehoben waren und nach Absetzen der Spritze auch noch Liquor abfloß, konnte an einem intralumbalen Sitz der Nadel nicht gezweifelt werden. Die Patientin wurde in aufrechter Lage belassen, da die Operationsindikation nicht dringlich war. Es kam zu keiner Atemlähmung und auch zu keiner Bewußtlosigkeit, nicht einmal eine nennenswerte Blutdrucksenkung war festzustellen. Deshalb war auch keine weitere Therapie notwendig. Nach 4 Std kehrten Sensibilität und Motorik wieder zurück. Die Patientin, die keinen Schaden erlitten hatte, wurde dann wieder flach gelagert und die Operation am nächsten Tag vorgenommen.

Nach Ausführung der Pda. wird man auf die tiefe regelmäßige Atmung achten, weil auch bei allen Vorsichtsmaßnahmen intralumbale Pantocaingaben übersehen werden können, besonders wenn bei einer geringfügigen Verletzung nur kleine Mengen an Pantocain in den Subarachnoidalraum gelangen, die zwar nur undeutliche und wenig auffällige und deshalb leicht übersehbare Sensibilitätsstörungen verursachen, aber zu einer Atemlähmung oder lebensbedrohlichen Atemdepression noch ausreichen. Wir pflegen mit den Patienten zu sprechen, um an einer der Atemlähmung vorausgehenden verwaschenen und erschwerten Sprache die Diagnose so früh wie möglich zu stellen, weil eine Verhütung irreversibler hypoxämischer Schäden von der Schnelligkeit der Gegenmaßnahme abhängt. Dann ist auch in diesem Falle bei sofortiger Intubation und noch rechtzeitiger künstlicher Atmung sowie ausreichenden Infusionen die Prognose relativ günstig.

In einem eigenen Falle wurden bei einer Schnittentbindung bei einer 43jährigen VI-para unbemerkt 15 ml der PPP-Plombe subarachnoidal injiziert. Nach Flachlagerung traten sofort Bewußtlosigkeit, Atemlähmung und ein sehr schwerer Kollaps auf. Sofortige Intubation und künstliche Atmung mit reinem Sauerstoff, der schwere Schock wurde mit sehr reichlichen Infusionen und Transfusionen überwunden (1000 ml Sterofundin, 500 ml Macrodex, 500 ml Plasma, 1000 ml Blut). Die Operation wurde sofort vorgenommen, das Kind war lebensfrisch. Die Spontanatmung kehrte erst nach 4 Std wieder zurück, nach 5 Std wurde die Patientin ansprechbar. Am 17. Tag nach der Operation konnte die Patientin nach komplikationslosem postoperativem Verlauf ungeschädigt entlassen werden. Auch eine abschließende neurologische Untersuchung ergab keinen krankhaften Befund.

Vollkommene Schmerzausschaltung

Eine unzureichende Schmerzausschaltung wird gewöhnlich dadurch verursacht, daß die in den Periduralraum injizierte Menge an anaesthesierender Flüssigkeit, von deren Größe die segmentäre Ausbreitung der Anaesthesie abhängt, zu klein ist. Wie schon MICHELS und STEWENS angegeben haben, erwies sich auch bei uns der Inhalt einer Ampulle der PPP-Plombe mit 10 ml als unzureichend, um für größere Laparotomien einen ausreichend großen unempfindlichen Bezirk zu schaffen. Wir haben deshalb die Injektionsmenge bei Laparotomien auf 15 ml der Plombenflüssigkeit mit 75 mg Pantocain (= $1^1/_2$ Ampullen) erhöht. Seither haben wir immer komplette und in jeder Hinsicht befriedigende Anaesthesieeffekte. So sind wir auch nie gezwungen, mit stärkeren und bei geburtshilflichen Operationen nicht immer gleichgültigen Prämedikationen Hypalgesien zu überbrücken oder gar zu Zusatznarkosen zu greifen.

Bei vaginalen Eingriffen genügen meist geringere Mengen.

Diese Beobachtungen lassen sich gut mit den experimentellen Ergebnissen von HOHMANN vereinbaren. Bei der Injektion von Joduron-Macrodexlösungen in den Periduralraum von Leichen entsprach die röntgenologisch sichtbare Ausbreitung dem anaesthetischen Bezirk eines Kranken bei gleichen Mengen einer Macrodex-Xylocainlösung. Bei 20 ml der Injektionslösung breitete sie sich von L 1—L 5 aus. Die Einstichhöhe spielte eine untergeordnete Rolle, die Füllung des Periduralraumes geschah mehr nach mechanischen Gesichtspunkten. Die Ausbreitungsgrenzen waren im wesentlichen von der eingebrachten Flüssigkeitsmenge abhängig. So ist es verständlich, daß man bei geringeren Mengen als 15 ml nicht immer eine genügend große anaesthesierte Zone für Laparotomien erhält. Auch wir konnten beobachten, daß die Ausbreitung der Anaesthesie in unserem gynäkologischen Bereich weniger von der genauen Wahl des Einstichortes als vielmehr von der Plombenmenge abhing. Deshalb können wir bei größeren Volumina an Anaesthesielösung sowohl bei vaginalen als auch bei abdominalen Eingriffen des Unterbauches zwischen den Segmenten L 1—L 3 dort einstechen, wo sich die Verhältnisse dem Anaesthesisten am besten anbieten. Dadurch wird die Technik der Pda. vereinfacht.

Eine Zunahme von Komplikationen und zusätzlichen Gefahren haben wir als Folge der größeren Plombenmenge nicht erkennen können.

Die größeren Pantocainmengen liegen noch weit unter der toxischen Dosis. OEHMIG hält die Gesamtmenge von Pantocain in kolloidaler Lösung bis zu 180 mg für unbedenklich, da die Resorption des Pantocains aus dem Kolloid der PPP-Plombe 5mal so langsam erfolgt als aus wäßrigen Lösungen, bei denen früher trotz der weitaus besseren Resorptionsbedingungen größere Dosen wie 75 mg als unschädlich empfohlen wurden (SCHMIDT 90 mg in 45 ml, HUEBER und PAULUS 80—100 mg in 40—50 ml).

Auch eine stärkere Blutdrucksenkung und damit eine Zunahme der Schockgefahr konnten wir bei der größeren Plombenmenge nicht beobachten. Offenbar ist bei 15 ml der Anaesthesielösung die segmentäre Ausbreitung im lumbo-sacralen Bereich, in dem die Kreislaufgefährdung ohnehin geringer als in höheren Bereichen ist, noch zu gering.

Schockverhütung

Zur Verhütung eines Schocks, die häufigste Komplikation der Pda., wird man bestrebt sein, zwar genügend, aber darüber hinaus möglichst wenig Flüssigkeit in den Periduralraum zu injizieren, um die segmentäre Ausbreitung möglichst klein zu halten. Aus dem gleichen Grund werden von uns nur noch kolloidale Lösungen verwendet. Die geringe Flüssigkeitsmenge bezieht sich aber nicht nur auf Anaesthesielösungen, sondern auch auf Flüssigkeiten ohne Anaestheticum. Versuche am Hund haben gezeigt, daß eine Auffüllung des Periduralraumes mit Kochsalzlösung allein schwere Blutdrucksenkungen erzeugt, ein Vorgang, der im sog. „initialen Kollaps" (BOEHMER) nach vorausgegangenen Kochsalzinjektionen in größeren Mengen ein Analogon hat.

Diesen Blutdruckabfall glauben wir damit erklären zu können, daß die sympathischen Rami communicantes, die als Verbindung von Rückenmark und Grenzstrang den Periduralraum durchziehen, durch die Flüssigkeitsinfiltration in ihrer Funktion in einem ausgedehnten Bereich gehemmt werden. Darauf beruhte ja auch die Infiltrationsanaesthesie von SCHLEICH vor Erfindung lokalanaesthesierender Substanzen. Die cerebrospinalen Nerven werden davon weniger betroffen, da sie dicker, markhaltig und deshalb auf solche Insulte weniger empfindlich sind, so daß ein ausgebliebener Anaesthesieeffekt nicht gegen diese Erklärung spricht. Oft kann man aber auch beobachten, daß bei Kochsalzauffüllungen des Periduralraumes die Schmerzempfindlichkeit in den entsprechenden Segmenten geringer geworden ist.

Die gesteigerte Schockbereitschaft bei großen Flüssigkeitsmengen im Peridualraum kann außerdem noch mit einer Erhöhung des periduralen Druckes in Zusammenhang stehen. Die von SCHEGA beobachteten Hirndrucksymptome und Liquordrucksteigerungen bei schnellen Injektionen größerer Mengen deuten darauf hin. Umgekehrt haben wir bei kleinen Mengen auch bei sehr schneller Injektion nie solche Erscheinungen beobachten können. Dies wird verständlich, wenn man sich der Auffassung von SÄKER und GAIDA anschließt: danach ist der Periduralraum in seinen räumlichen und physiologischen Verhältnissen nicht konstant, sondern variabel und elastisch. Erst wenn die Grenzen dieser Elastizität überschritten sind, kann der Druck stärker ansteigen. So hat auch PHILIPPIDES experimentell zeigen können, daß der Druck im Periduralraum erst bei einer größeren Flüssigkeitsmenge schnell und stark ansteigt. Nach Auffüllen des Periduralraumes mit 70—80 ml Wasser bei Leichen konnte er einen Druck von 200 mm Wasser messen. Gab er dann nur noch 10 ml hinzu, so stieg der Druck steil auf 300 mm Wasser und mehr an.

Deshalb wenden wir wegen der größeren Blutdrucksenkung und der unzweifelhaft größeren Schockgefahr die Methode von BUCHHOLZ und LESSE, bei der 50—80 ml Kochsalzlösung vorinjiziert wurden, nicht mehr an. Wir injizieren vor der Plombenlösung nur soviel Kochsalz, wie wir zur Feststellung des Injektionswiderstandes benötigen, gewöhnlich 2 ml. Auch wird die peridurale Applikation von größeren Flüssigkeitsmengen von den Kranken als unangenehm und manchmal als geradezu schmerzhaft empfunden.

Am sichersten läßt sich die Schockgefahr durch eine frühzeitig angelegte Infusion beherrschen. Deshalb legen wir nach der Durchführung einer Pda. stets sofort eine Dauertropfinfusion (halb Ringer-, halb Lävuloselösung) an, so daß wir eventuelle Blutdrucksenkungen, die ja immer auf einem Mißverhältnis von Strombahnquerschnitt und Flüssigkeitsvolumen beruhen, schon im Entstehen abfangen können. Notfalls werden sie durch Plasmaexpander ersetzt, deren Wirkung bei ausreichenden Mengen so sicher ist, daß man kaum jemals zu vasoconstrictorischen Mitteln greifen muß. Eine dauernde sehr sorgfältige Überwachung des Blutdruckes darf man wohl als selbstverständlich voraussetzen.

Prämedikation

Auch die Prämedikation kann die Schockgefahr verstärken und von Einfluß auf den Ablauf einer Pda. sein. Die Scopolamin-Eucodal-Kombination wurde mit tödlichen Zwischenfällen in Zusammenhang gebracht (LINDEN). Angeregt durch Mitteilungen von ANSELMINO, SIGRIST, SCHRANK, KREGERLOH, HINZ, die den Phenothiazinderivaten eine kreislaufstabilisierende und für die Sicherheit der Pda. vor Kreislaufkomplikationen deshalb bedeutsame Wirkung beimessen, haben auch wir diese Stoffe in die medikamentöse Vorbereitung der Pda. einbezogen. Dabei erhielten wir Blutdrucksenkungen in einer Form und Regelmäßigkeit, wie wir sie vorher nicht gekannt haben. Seitdem wir aber keine Phenothiazine mehr geben und nur noch mit Pethidin (100 mg) und Atropin ($^1/_2$ mg) prämedizieren, haben wir solche Komplikationen nicht mehr sehen können.

Pharmakologische Gesichtspunkte machen diese Zwischenfälle verständlich. Die Phenothiazinderivate blockieren die zentralen und peripheren Schaltstellen des vegetativen Nervensystems. Die von der Pda. nicht betroffenen Segmente, die einer Blutdrucksenkung entgegenwirken sollen, sind dazu nicht mehr imstande. Die Gegenregulationen sind abgeschwächt bis aufgehoben. Dem Kreislauf ist die Fähigkeit zur Selbststeuerung je nach Dosierung mehr oder weniger genommen. Weil der nunmehr labile Blutdruck von der Körperhaltung abhängig wird, muß in flacher Lage eine Gleichförmigkeit der Blutdruckkurve die Folge sein, die nun fälschlicherweise als „Stabilisierung" interpretiert wird. Wie im Phenothiazinschlaf eine aufrechte Körperhaltung zum orthostatischen Kollaps führt, so kommt es bei der Pda. durch Verlagerung des Blutes ins Splanchnicusgebiet zur Blutdrucksenkung. Solche Medikamente müssen die Gefahr eines Blutdruckabfalles verstärken. Auf Vasoconstrictoren spricht dann der Kreislauf nicht mehr an. In höherer Dosierung hemmen Phenothiazinderivate ja sogar die lokale Vasoconstriction des Adrenalins, und FLACH testet die genügende Tiefe eines Phenothiazinschlafes am Ausbleiben einer Blutdrucksteigerung nach intravenöser Gabe von $^1/_{10}$ mg Adrenalin.

Die günstigeren Erfahrungsberichte erklären sich unseres Erachtens durch Verwendung geringerer Mengen an Anaesthesielösung, wodurch sich die Vasomotorenlähmung auf einen so kleinen Bezirk erstreckt, daß nur eine mäßige Blutdrucksenkung resultiert, die zur Erhaltung einer gewissen Kreislaufstabilität noch keine wesentlichen Gegenregulationen erfordert. Dieser Vorteil wird mit einem nicht immer genügenden Anaesthesieeffekt erkauft, der dann zu schweren Prämedikationen und Zusatznarkosen zwingt und dann die Vorteile der Pda. als Lokalanaesthesie mehr oder weniger illusorisch machen.

Zeitliche Beanspruchung

Auch die zeitliche Beanspruchung als so oft genannter Nachteil der Pda. kann wesentlich verringert werden. Die lange Zeit von 30 min bis zum Wirkungseintritt war die Folge der getrennten Injektion von Kochsalzlösung, Kolloid und Pantocain. Das Pantocain wurde nämlich in zu kleinem Volumen, gewöhnlich 2 ml, als letztes injiziert und benötigte so eine gewisse Zeit, bis es sich weit genug kranial und caudal ausbreitete. Die Ausbreitung mag zwar durch die vorher eingebrachte Flüssigkeit in dem artefiziell ödematisierten periduralen Gewebe erleichtert gewesen sein, sie geht aber schneller vor sich, wenn die fertige

Mischung in genügend großem Volumen injiziert wird (PPP-Plombe). Dann ist die Anaesthesie in knapp 15 min schon so vollständig, daß mit der Operation begonnen werden kann.

Psychische Belastung

Die psychische Beeinträchtigung, die von vielen als besonders unangenehme Nebenerscheinung bezeichnet wird, und die man wie bei jeder lokalen Anaesthesie nicht ganz ausschalten kann, läßt sich durch eine wirklich komplette Anaesthesie jedoch in so erträglichen Grenzen halten, daß sie nach unseren Erfahrungen auch labilen Frauen durchaus zumutbar ist, ohne daß eine schwere Prämedikation notwendig wäre. Der Operationsbeginn wird im allgemeinen gar nicht bemerkt, so daß auch nervöse und ängstliche Patienten, wenn sie von der völligen Schmerzlosigkeit überzeugt sind, sich erstaunlich ruhig verhalten. Schon einige Male haben wir es erlebt, daß sich Kranke, angeregt durch Frauen, die bei uns vorher in Pda. operiert wurden, diese wünschten. Entscheidend ist immer der Erfolg der Anaesthesie und die Erfüllung der vom Arzt versprochenen Schmerzlosigkeit.

Folgerungen

Soweit die beschriebenen Methoden eingehalten wurden, haben wir mit der Pda. über Jahre hinweg bei über 800 Fällen nur die besten Erfahrungen machen können. Da wir heute über alle Möglichkeiten der modernen Anaesthesie verfügen, wenden wir sie allerdings nur noch bei den besonderen Indikationen an, bei denen sie den Allgemeinnarkosen wirklich überlegen ist. Dann aber halten wir sie für eine wertvolle Ergänzung unserer anaesthesiologischen Methoden, die wir nicht missen wollten. Für ungefährlich halten wir sie aber nur bei strenger Einhaltung aller Vorsichtsmaßregeln, die wir wegen ihrer Wichtigkeit noch einmal kurz zusammenfassen wollen:

1. Beim Schock zuerst Auffüllen des Kreislaufes mit ausreichenden und dabei oft großen Mengen an Infusionen bzw. Transfusionen.

2. In der Prämedikation keine blutdrucksenkenden Medikamente geben, vor allem keine Ganglienblocker und Phenothiazinderivate, geeignet und zu empfehlen ist Pethidin (Dolantin); grundsätzlich ein Vagolyticum (Atropin) verabreichen.

3. Angegebene Technik am möglichst sitzenden und wachen Patienten ausführen.

4. Nur fertige kolloidale Lösungen wie die PPP-Plombe verwenden.

5. Möglichst geringe Mengen an Flüssigkeit in den Periduralraum injizieren, vor der Injektion der Plombenlösung nur wenige Milliliter Kochsalzlösung zur Prüfung des Injektionswiderstandes vorspritzen.

6. Nach Gabe von 4 ml der Plombenlösung 2 min abwarten und Sensibilität und Motorik prüfen. Dann erst eine genügend große Menge an Plombenlösung (bis 15 ml) nicht allzu schnell injizieren.

7. Bei Empfindungsstörungen bis zur Rückkehr der Sensibilität in aufrechter Lage belassen, erst dann flach lagern.

8. Nach der Ausführung der Pda. immer sofort eine Infusion anlegen.

9. Auf Sprache und Atmung achten, bei Atemlähmungen und vorher auftretendem verwaschenem Sprechen sofort intubieren und beatmen. Deshalb stets Intubationsbesteck griffbereit halten.

10. Dauernde sorgfältige Überwachung des Blutdruckes; bei Blutdrucksenkungen frühzeitig ausreichende Mengen infundieren, rechtzeitig zu Plasmaexpandern oder in schweren Fällen zu Blut greifen.

11. Besondere Vorsicht bei Zusatznarkosen mit Barbituraten, die als blutdrucksenkende Mittel besonders langsam injiziert werden müssen. Bei niedrigem Blutdruck vor dem Barbiturat Infusion.

Summary. Peridural anaesthesia (pda.) has many advantages for obstetric operations because the child remains free of narcotic effects. This typ of anaesthesia is exceptionally good in that one needs little assistance in the administration of pda. and has advantages over other anaesthetics. Its disadvantages (danger of collapse, unforseen fatal subarachnoid injections, long time period, failure of effect) can be prevented. With careful administration of a given bimanual technic, differing from the previous methods, the peridural space will be reached safely, lessening the danger of a subarachnoid injection. A subarachnoid injection can be recognized by immediate sensory and motor paralysis even though the c.s.f., outflow is hindered. With hyperbaric colloidal solutions a fatal complication can be prevented by keeping the patient in a sitting position, allowing for the sinking of the solution. A sufficient amount (15 ml) of a prepared solution suitably concentrated guarantees a complete analgesic effect, which in spite of little or no premedication the psychic influence is so small, that the use of pda. influence is lessened. Large amounts without anaesthetic also enhance the danger of collapse and cause a rise in liquor pressure symptoms which will be unpleasant for the patient. The spread is dependant upon the amount of the injected fluid in the peridural space. The nerves of the peridural space will be reached quickly with large volumes of a prepared solution like pantocain, the analgesic effect beginning in 15 minutes at the utmost, reducing the time consuming factor. Phenothiazine derivatives are avoided in premedication. They increase the tendency to collapse because of their ganglionic blocking effect. Collapse can be prevented by prophylactic infusion with greater safety.

Literatur. ANSELMINO, K. J.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **18**, 118 (1958). — BACH, H. G.: Anaesthesist **6**, 90 (1957). — FLACH, A.: Anaesthesist **5**, 173 (1956). — FRANGIADAKIS: Anaesthesist **6**, 209 (1957). — HOCHULI, E.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **16**, 814 (1956). — HOHMANN: Anaesthesist **4**, 126 (1955). — LINDEN, H.: Zbl. Gynäk. **6**, 347 (1950). — MICHELS: Geburtsh. u. Frauenheilk. **11**, 721 (1951). — PAULUS, K.: Zbl. Gynäk. **3**, 261 (1947). — RUPPERT, H.: Anaesthesist **4**, 209 (1955). — SÄKER, G.: Anaesthesist **4**, 178 (1955). — SÄKER, G., u. GAIDA: Anaesthesist **3**, 270 (1954). — SCHOBER, K. L.: Anaesthesist **4**, 210 (1955). — SCHRANK, P., u. H. KREGERLOH: Geburtsh. u. Frauenheilk. **18**, 214 (1958). — SIGRIST, M.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **10**, 938 (1957). — STEINBEREITHNER: Der künstliche Winterschlaf. Wien u. Innsbruck: Urban & Schwarzenberg 1955. — STEWENS, R.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **8**, 746 (1948); **11**, 719 (1951). — WENDL, H.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **18**, 84 (1958). — Anaesthesist **4**, 210 (1955).

Tagungsberichte

Bericht über die 9. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion

vom 26.—29. Oktober 1960

Die Tagung fand in Braunschweig statt unter dem Vorsitz von Prof. Dr. R. Stahl.

Am ersten Sitzungstag wurde ein Kolloquium für Ärzte und medizinische Assistentinnen über *Praktische Fragen der Transfusionsvorbereitung*, ferner über *technische und klinische Probleme der Erythrocyten-Sediment- und der Plasmaübertragungen* abgehalten. Es ist nicht möglich, die angeregte Diskussion, welche vorwiegend von Blutbankleitern bestritten wurde, im einzelnen zu referieren. Einige Hauptakzente seien erwähnt: die unmißverständliche Forderung nach lückenloser Durchführung der direkten Verträglichkeits- bzw. Kreuzteste; der dringende Wunsch nach einheitlicher Färbung und Beschriftung der Testseren gemäß den internationalen Empfehlungen; die Notwendigkeit einer immer weiter zu fassenden blutgruppenserologischen Untersuchung der Schwangeren. — Im allgemeinen habe die Transfusion von Erythrocytensedimenten noch zu wenig Eingang in die Klinik gefunden. Anämien, bei denen die gleichzeitige Übertragung der Blutflüssigkeit unnötig oder sogar schädlich ist, bilden für die Erythrocytenkonzentrate einen spezifischen Anwendungsbereich. Weitere Indikationen ergeben sich bei hämolytischen Anämien, Hypo- und Paraproteinämien, Tumoranämien und Leukosen, Operationsvorbereitung bei Anämien aller Art, Sickerblutungen, Eisenmangelanämien, ferner bei Thrombosegefährdeten und manifester Thrombose.

Über die *Vorträge zu den Hauptthemen* sei an Hand von Autoreferaten kurz berichtet.

I. Hauptthema:

Grundlagenforschung der Formelemente des Blutes — insbesondere der Erythrocyten — und ihre Bedeutung für die Praxis

Ruhenstroh, G. — Bauer (München): **Erfahrungen bei der Elektrophorese von Blutzellen.** Es wird über eine Apparatur berichtet, mit der man die Beweglichkeit von Zellen im elektrischen Feld genauer und einfacher als bisher bestimmen kann. Außerdem ist es möglich, die Zellbeweglichkeit in Flüssigkeiten mit hoher Ionenstärke wie Serum u.ä. auf einfache Weise zu messen. An zahlreichen Beispielen wird gezeigt, daß die Bestimmung der elektrophoretischen Beweglichkeit eine Methode darstellt, um die Zelloberfläche sehr genau auf eine unspezifische oder spezifische Proteinadsorption abzutasten. Das Verfahren dürfte sich auch zur Bearbeitung verschiedenster Probleme der Bluttransfusion eignen.

Blum, H. U. (Berlin-Charlottenburg): **Stoffwechselvorgänge bei Lagerung von Blut.** Nach einleitender Übersicht über den Intermediärstoffwechsel der Erythrocyten wird über die Stoffwechselveränderungen berichtet, die bei der „in vivo"-Alterung der roten Blutzellen auftreten. — Auch bei Zimmertemperatur treten bei Erythrocyten „in vitro" Veränderungen auf (Zunahme von DAP und FDP), die bei Erwärmen auf 37° C z.T. wieder reversibel sind. — Im ACD-Stabilisator treten verschiedene „Lagerungsschäden" der Erythrocyten auf, die auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sind. Der niedrige p_H-Wert des Stabilisators zu Beginn spielt dabei eine nicht unerhebliche Rolle. Verschiedene Fermente verlieren im Verlaufe der Lagerung an Aktivität. Dagegen wird die DPNase der Erythrocyten durch die Lagerung aktiviert. Der oxydative Abbau der Glucose über den Pentosephosphatweg bleibt auch nach längerer Lagerung intakt. Eine vollständige Glykolyse scheint nach Reversion des Lagerungsschadens durch Nucleoside für die Überlebensdauer und Kaliumakkumulation der Erythrocyten nicht unbedingt notwendig zu sein. — Änderungen in der Zusammensetzung des Stabilisators wie z.B. höherer p_H-Wert zu Beginn und Zusätze von Nicotinsäureamid und Cystein könnten die Lagerungsfähigkeit von Erythrocyten verlängern. — Auch im Stoffwechsel der Leukocyten und Thrombocyten treten bei Lagerung schon nach kurzer Zeit beträchtliche Veränderungen auf.

Kolb, H. (Stuttgart): **Die klinische Bedeutung der Erythrocyten-Sediment-Transfusion.** Es wird über die klinische Bedeutung der Erythrocytensedimenttransfusion berichtet. Die Indikationen für die Übertragung von deplasmatisierten Vollblutkonserven und gewaschenen Erythrocyten werden besonders erwähnt und die Erfahrungen bei der Transfusion von 1460 Erythrocytenkonserven erläutert. — Die Eiweißsensibilisierung als Ursache von Transfusionszwischenfällen wird in diesem Zusammenhang betrachtet und auf die besondere Funktion des Spenderplasmas hierbei hingewiesen. Außerdem wird die praktische Notwendigkeit hervorgehoben, die bei der Plasmagewinnung anfallenden Erythrocyten durch organisatorische Maßnahmen der Transfusion zuzuführen und dadurch die gesamte Blutversorgung zu verbessern. — Der ganzen Betrachtung liegen die Erfahrungen bei der Herstellung und Verwendung von deplasmatisierten und gewaschenen Erythrocyten von der Blutzentrale Stuttgart in den letzten vier Jahren zugrunde.

Fischer, H. (Frankfurt a. M.): **Erythrocytenstoffwechsel und Blutkonservierung.** Durch eine große Zahl von Arbeiten ist gelange aufsichert, daß Struktur und Funktion der Erythrocyten nur so rechterhalten bleiben, als die Zelle über genügend energiereiche Phosphate, in erster Linie über ATP, verfügt. Alterung und Schädigung von Erythrocyten in vivo und in vitro gehen stets mit dem Abfall von ATP einher. — Die Wirkung von Purinnucleosiden (Adenosin bzw. Inosin) auf die ATP-Regeneration ist seit längerem bekannt; aber erst in neuester Zeit fanden japanische Forscher, daß sich diese Wirkung durch den weiteren Zusatz von Adenin ganz erheblich verstärken läßt. Untersuchungen, gemeinsam mit E. Ferber, W. Fritzsche, F. Wosegien und W. Spielmann zeigten, daß ein Adenin-Nucleosidgemisch imstande ist, die osmotische und mechanische Resistenz frischer und gealterter Erythrocyten zu bessern, den ATP-Spiegel in ACD-Konserven über 2 Monate auf annähernd der Ausgangshöhe zu erhalten und deren Hämolyse erheblich zu mindern. Über erste günstige Erfahrungen bei der Transfusion solcher Konserven wird berichtet. — In einem zweiten Abschnitt wird die zellkonservierende Eigenschaft bestimmter Steroide geschildert, deren Wirkungsmechanismus diskutiert und auf die mögliche Bedeutung des Zusatzes von Steroiden zu Blut- und Zellkonserven hingewiesen.

Schmitt, H. (Freiburg i. Br.): **Läßt sich die Lagerungsfähigkeit von Blut durch Nucleoside verlängern?** Einleitend wird der Stoffwechsel der Erythrocyten dargestellt und insbesondere die Bedeutung des Pentose-Phosphatcyclus betont. Über diesen Cyclus ist ein Eingreifen es Inosin in die Glykolyse möglich. In unseren Untersuchungen wurde den Blutkonserven ein Inosinzusatz von 800 Mikromol Inosin pro 100 ml ACD-Blut gegeben. Hierdurch läßt sich eine wesentliche Senkung des anorganischen Phosphatspiegels erreichen, und es findet sich eine Anreicherung radioaktiven Phosphats in der 2-, 3-Diphosphoglycerinsäure. — Im Gegensatz hierzu war der Kaliumaustritt aus den Erythrocyten, die mechanische Resistenz und die osmotische Resistenz im Vergleich zu ACD-Konserven unverändert. Auch die Überlebenszeitbestimmung mittels radiochrommarkierter Erythrocyten ergab keinen Unterschied zwischen ACD-Konserven und ACD-Konserven mit Inosinzusatz.

Kleine, N. (Freiburg i. Br.): **Das Verhalten von Adsorptions-Isothermen der Erythrocyten während der Lagerung von Blutkonserven.**

Spielmann, W. (Frankfurt a. M.): **Das Eiweißbindungsvermögen von Erythrocytenstromata.**

Bayer, M. E. (Hamburg): **Elektronenoptische Blutmorphologie.** Es handelt sich um ein kurzes Übersichtsreferat, welches über die Untersuchungsmöglichkeiten und einige wichtige Ergebnisse der Elektronenmikroskopie orientiert. Da die intakte Zelle für Elektronen in den Mikroskopen nicht durchstrahlbar ist, konnten Feinstrukturanalysen und Beschreibungen von Zellorganellen erst nach Einführung gleichzeitiger Ultramikrotomie erfolgreich durchgeführt werden. Am Beispiel der Erythrocytenmembran wird erläutert, wie sehr es durch die Elektromikroskopie möglich ist, genauere Kenntnisse über den Zellwandaufbau zu gewinnen und z.B. die biologischen Aktivitäten von Erythrocytenmembranextrakten elektronenoptisch zu beobachten.

Schricker, K. Th., und S. Witte (Erlangen): **Zur Technik der Knochenmarktransfusion.** Die Schädigung der hämopoetischen Organe durch ionisierende Strahlen hat die Frage der Transplantation von Knochenmarkzellen neu belebt. Die Technik der Markgewinnung wird eingehend besprochen. Das Material stammte meist von gruppengleichen Blutsverwandten der Patienten, in einigen Fällen auch von Spendern der Blutbank. Entnahme des Knochenmarks in Kurznarkose mit LA mittels multiplen Punktionen aus Beckenkamm und Sternum. 200—400 cm^3 Markblut mit 1,5—10 Milliarden kernhaltiger Zellen/mm^3 konnten auf diese Weise gewonnen werden; Verkleinerung der Markbröckchen durch Passage von

Kanülen abnehmenden Kalibers. — Die Übertragung des Markblutes erfolgte nach Vorbehandlung mit Corticoiden, teils intravenös, teils intramedullär. Die Markinfusion wurde in allen Fällen gut toleriert. Bakterielle und allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Busch, H. (Hamburg): **Die Bedeutung der mechanischen Resistenz der Erythrocyten für die Blutspende.** Im Rahmen der Vorbereitungen von Operationen mit extrakorporalem Kreislauf wurden Untersuchungen der mechanischen Erythrocytenresistenz nach der von FLEISCH angegebenen Methode durchgeführt. Dabei fanden sich bei verschiedenen Spendern große individuelle Unterschiede in der mechanischen Resistenz. Aber auch bei ein und demselben Spender fanden sich zu verschiedenen Zeitpunkten erhebliche Schwankungen des Hämolysegrades nach mechanischer Belastung. Als günstigste Heparindosierung für die Blutkonservierung ergab sich eine Konzentration von 5 IE/cm³ Blut. Bei Spendern, die in den letzten 2 Std vor der Blutspende eine warme Mahlzeit zu sich genommen hatten, wurde eine wesentliche Resistenzminderung festgestellt.

Polowoda, H., und Arnold (Göttingen): **Über die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren in Blutkonserven.** Die vorgetragenen Untersuchungen nahmen ihren Ausgang von der klinischen Beobachtung, daß nach der Transfusion von Konservenblut beim Empfänger oftmals ein Thrombocytensturz auftritt. Bei den beobachteten Fällen konnte das Vorliegen von Auto- als auch Isoagglutininen ausgeschlossen werden. Auch handelte es sich nicht um einen Verdünnungseffekt durch Übertragung von thrombocytenarmem Blut. Es konnte vielmehr durch eingehende Untersuchungen dargelegt werden, daß bei der Lagerung des Konservenblutes in unsilikonisierten Glasgefäßen die Kontaktfaktoren (Hagemannfaktor und PTA) aktiviert werden und bei der Übertragung durch diese aktivierten Faktoren eine verstärkte Thrombokinasebildung ausgelöst wird. Das dadurch vermehrt anfallende Thrombin war für den vermehrten Zerfall von Thrombocyten verantwortlich.

Walther, G. (Kiel): **Über die Gerinnungsaktivität hämolysierter Erythrocyten von Gesunden, Blutspendern und Kranken.** Vergleichende Untersuchungen mit einem globalen Gerinnungstest, der vorwiegend die thromboplastische Aktivität hämolysierter Erythrocyten erfaßt, zeigten, daß die Gerinnungsaktivität der roten Blutkörperchen bei leistungsfähiger und qualitativ normaler Erythropoese mit dem Anstieg der Reticulocyten (Nabelschnurblut, Blutungsanämien, Blutspender) zunimmt. Anämien, bei deren Pathogenese die Produktion minderwertiger und weniger widerstandsfähiger Erythrocyten eine Rolle spielt, weichen von dieser Regel ab.

Schrieker, K. Th., E. Schmid, Ch. Meythaler und S. Witte (Erlangen): **Führt 5-Hydroxytryptamin als Frühgift zu Transfusionsreaktionen?** Die chemische Natur der „Frühgifte" ist noch umstritten. Unter anderem wird auch Serotonin diskutiert. Durchgeführte Untersuchungen: Bestimmung der Serotoninkonzentration von Vollblut, Blutplättchen und plättchenarmem Plasma in bis zu 40 Tagen alten Blutkonserven. Die Serotoninwerte des Blutes und der Thrombocyten fielen kontinuierlich ab, während der Gehalt an nichtgebundenem 5-HT im Plasma im allgemeinen nach 2—14 Tagen auf das 4—6fache des Ausgangswertes anstieg. Die Menge des freien und gesamten Serotonins ist so gering, daß selbst bei gestörtem Abbaumechanismus nicht mit dem Auftreten von Transfusionsreaktionen gerechnet werden muß. Dagegen werden viel größere, unter Umständen kreislaufwirksame 5-HT-Mengen bei Übertragung von Thrombocytenkonzentraten oder lyophilisierten Blutplättchen, jedoch nicht bei Gaben der Cohn-Fraktion I zugeführt. Selbst diese größeren, mit Plättchenkonzentraten übertragenen Serotoninmengen waren ohne Bedeutung für die Transfusionsreaktionen.

Passow, H. (Hamburg): **Die Ionenpermeabilität der roten Blutkörperchen.**

II. Hauptthema:

Grundlagenforschung des Blutplasmas — unter Berücksichtigung der Infusionslösungen — und ihre Auswertung für die Praxis

Hahna, F. (Freiburg i. Br.): **Zur Pharmakologie und Toxikologie körperfremder kolloidaler Blutersatzmittel.**

Heim, W., und W. Osten (Berlin): **Zur Physiologie und Klinik der Plasmavolumenexpanderanwendung.** Der ständig steigende Bedarf an Blut zwingt uns aus verschiedenen Gründen, die Indikation zur Verabreichung dieses kostbaren Therapeuticums strenger und kritischer zu stellen. Hierzu gehören 1. das Spenderproblem, 2. die tatsächliche und absolute Indikationsbreite für Blut, 3. Störungen und Nebenwirkungen, die sowohl nach Bluttransfusion, wie nach der Infusion von Ersatzpräparaten beobachtet werden. — Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, daß, verwöhnt und erleichtert durch die Blutkonserve, die Verabreichung von Blut zu häufig und unkritisch erfolgt. Die Besprechung der Klinik der Plasmaexpander soll insbesondere den jüngeren Ärzten Veranlassung geben, über die Indikation zur Bluttransfusion ernster nachzudenken. — Aus den allgemeinen biologischen Bedingungen und den speziellen biologischen Voraussetzungen ergibt sich, unter Beachtung der Möglichkeit von Nebenwirkungen, der Indikationsbereich für die Anwendung von Plasmavolumenexpandern. Auf Grund der verschiedenartigen chemischen Zusammensetzung, der variablen physikalischen Eigenschaften und der entsprechenden biologischen Wirksamkeit, vor allem bezüglich der Plasmavolumenexpansion, der intravasalen Verweildauer und der diuretischen Effekte, ergibt sich von seiten der Klinik die Forderung nach mehreren Formen von Plasmaexpander mit unterschiedlichen speziellen Eigenschaften. Die Notwendigkeit einer weiteren Entwicklung biologisch einwandfreier Plasmaersatzstoffe wird unterstrichen.

Schultze, H. E., und A. Mahlig (Marburg a. d. Lahn): **Das Konstitutionsproblem der Plasmaproteine.** Die Peptidkette bildet die Primärstruktur der Proteine. — Die zu Oligo- oder vielleicht auch Polysacchariden konsensierten Kohlehydrate der Glykoproteine sind im wesentlichen D-Mannose, D-Galaktose, L-Fukose, D-Glucosamin und N-Acetylneuraminsäure neben geringen Mengen an Hexuronsäuren. Die peripheren, leicht durch Neuraminidase abspaltbaren N-Acetylneuraminsäuren üben bei vielen Glykoproteinen einen starken Einfluß auf die elektrophoretische Beweglichkeit aus. — Für Lipoproteine ist der wechselnde Gehalt an verschiedenen Lipidkomplexen charakteristisch; in ihnen lassen sich folgende hauptsächliche Fettsäuren nachweisen: Linolsäure, Ölsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure. Im Gravitationsfeld spalten die Lipoproteine in verschiedene Klassen auf, denn sie unterscheiden sich in ihren hydratisierten Dichten; wenn sie abnimmt, verringert sich auch der Peptidgehalt, während der Anteil an Glyceriden zunimmt. — Die räumliche Konfiguration der Peptidkette wird als Sekundärstruktur bezeichnet und zum größten Teil aus der α-helicalen Faltung nach PAULING gebildet. — Der sekundären Struktur der Plasmaproteine ist noch eine tertiäre aufgeprägt, die sich auf Grund hydrodynamischer Messungen beschreiben läßt. Genauere Information liefert das Elektronenmikroskop oder eine vergleichende Zusammenschau aller erreichbaren chemischen und physikalisch-chemischen Erkenntnisse; am genauesten wird sie aber durch Röntgenbeugungsaufnahmen ermittelt.

Krijnen, H. W. (Amsterdam): **Biochemische Aspekte von Plasma und Plasmafraktionen.**

Auerswald, W. (Wien): **Hitze-inaktivierbare Plasmaproteinlösungen.** Neben anderen nicht befriedigenden Versuchen, humane Plasmaproteinlösungen vom Virus der homologen Serumhepatitis zu befreien, hat sich bisher nur das Hitzeinaktivierungsverfahren (10stündiges Erhitzen bei 60° C und bei Anwesenheit von Stabilisatoren) als verläßlich erwiesen. Hitzeinaktivierbare Plasmaproteinlösungen müssen so hergestellt werden, daß alle Proteine, welche bei den erwähnten Inaktivierungsverfahren denaturiert würden, vorher entfernt werden. Die Eignung eines Herstellungsverfahrens muß in umfangreichen chemischen, immunologischen, gerinnungsanalytischen und klinischen Untersuchungen erwiesen werden, ehe an eine routinemäßige Anwendung gedacht werden kann. Die Testmethoden werden im einzelnen beschrieben.

Esser, H. O. (Marburg a. d. Lahn): **Die Serumkonserve.** Unter den Blutderivaten für die Infusionstherapie zeichnet sich die Konserve aus menschlichem Serum besonders aus. Da mit ihrer Infusion dem Organismus neben dem für die Hämodynamik verantwortlichen Albumin auch die antikörpertragenden γ-Globuline zur Verfügung gestellt werden, steht ihr ein praktisch umfassender Anwendungsbereich offen. Mit Hilfe spezieller Verfahren ist es darüber hinaus möglich geworden, eine Reihe natürlicher Nachteile, die sowohl dem Vollblut als auch dem Plasma und dem nativen Serum anhaften, zu beseitigen und damit die Wünsche der Praxis nach einer lagerfähigen und im Bedarfsfalle sofort infusionsbereiten Konserve zu erfüllen. Am Beispiel der Serumkonserve *Seretin* wird ausführlich auf Zusammensetzung, Eigenschaften und Prüfung einer solchen Konserve eingegangen. Außerdem werden die Ergebnisse einer vergleichenden Bestimmung der verschiedensten Antikörper in Serumkonserve und im nativen Serum wiedergegeben. Sie zeigen, daß der im γ-Globulinsystem verankerte, spezifische Abwehrmechanismus in der Serumkonserve, auch

nach mehrjähriger Lagerung, erhalten bleibt. Insbesondere werden Modellversuche mit experimentell zugängigen Viren zum Problem der Verhütung einer Übertragung virusbedingter Infektionen mitgeteilt.

Heide, K. (Marburg a. d. Lahn): **Das γ-Globulinkomponentensystem.** Die Proteine des γ-Globulinkomponentensystems können mit Hilfe der Immunoelektrophorese auf Grund ihrer imunologischen Verwandtschaft, die wahrscheinlich genetisch bedingt ist, von anderen Plasmaproteinen abgegrenzt werden. Die normalerweise vorkommenden γ-Globuline, die Gruppe der kohlehydratarmen γ-Globuline mit S = 7, das β_2A- oder γ_1A-Globulin und das β_2M- oder γ_1M-Globulin sind Träger von Immunantikörpern und haben daher eine besondere Bedeutung für die Infektabwehr. Bei Antikörpermangelzuständen ist die Verabreichung von γ-Globulin indiziert. Unter pathologischen Bedingungen können die normalen γ-Globuline in abartiger Form als Paraproteine vorkommen. Die immunologische Verwandtschaft der γ-Globulinkomponenten beruht auf gemeinsamen Antigendeterminanten' von denen im S = 7-γ-Globulin mindestens 10 angenommen werden. Neuerdings gewinnt die Auffindung gruppenspezifischer Komponenten innerhalb der S = 7-γ-Globuline ein besonderes Interesse.

Stampfli, K., M. Kaiser und S. Branadun (Bern): **Zur therapeutischen Verwendung von γ-Globulin bei bakteriellen Infektionen.** Die γ-Globulinwirkung entspricht im Prinzip einer passiven Immunisierung mit menschlichen Rekonvaleszentenseren. Das γ-Globulin enthält in erster Linie Antikörper gegen endemisch vorkommende Infektionskrankheiten, ferner gegen ubiquitäre Epiphyten des Magen-Darm- und Respirationstraktes. — Ein kurativer Effekt ist somit bei Infekten zu erwarten, die durch folgende Bakterien verursacht werden: Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken, H. influencae, B. coli, B. proteus, B. pseudomonas. Die γ-Globulintherapie ist erfolgversprechend bei schweren bakteriellen Allgemeininfektionen (vor allem bei Resistenz der Erreger gegenüber Antibiotica), septischen Komplikationen sowie toxischer Symptomatik (empfohlene Dosierung 0,5—2,0 ml/kg KG). Lokalisierte und vorwiegend chronische bakterielle Infekte werden durch γ-Globulin selten günstig beeinflußt. Eine relative Indikation zur γ-Globulintherapie besteht somit nur in Fällen, bei welchen andere Behandlungsmaßnahmen nicht zum Ziele geführt haben. Da Beobachtungen über unerwartete Behandlungsergebnisse nach γ-Globulinzufuhr vorliegen, scheint es als gerechtfertigt, in therapeutisch nicht beeinflußbaren oder prognostisch ernsten Fällen auch außerhalb der vorerwähnten Indikationen γ-Globulin versuchsweise zu verabfolgen. Versuche, γ-Globulin auch intravenös gefahrlos zuführen zu können, sind im Gange.

Gugler, E. (Bern): **Zur therapeutischen Verwendung der Fraktion I nach Cohn.** Die Plasmafraktion I nach Cohn, welche in der Schweiz als Fibrinogen SRK, bzw. als Antihämophiles Globulin SRK zur Verfügung steht, erlaubt eine gezieltere Substitutionstherapie in der Behandlung verschiedenartiger Blutungskrankheiten. Der Indikationsbereich umfaßt heute einerseits die Mangelerkrankungen wie die kongenitale Afibrinogenämie, die erworbenen Fibrinogenmangelzustände, das akute Defibrinierungssyndrom und die Hämophilie A, andererseits komplexe Hämostasedefekte wie die Angiohämophilie A und B, die Thrombocytopenien und komplexe, kombinierte Gerinnungsstörungen des Neugeborenen oder unter Antikoagulantientherapie. Neben Anwendung als Notfallstherapie ist die Fraktion I auch zur Vorbereitung und Nachbehandlung kleinerer und größerer operativer Eingriffe bei Patienten mit kongenitaler Afibrinogenämie, Hämophilie A und Angiohämophilie A und B mit gutem Erfolg verabreicht worden. Nebenerscheinungen sind sehr selten. Eine Sensibilisierung des Empfängers mit Hemmkörperbildung wurde bisher von uns nie beobachtet.

Prokop, O., und G. Bundschuh (Berlin): **Bisherige Kenntnisse über die Haptoglobine.** Haptoglobine sind hämoglobinbindende Serumproteide mit erblich determinierter Strukturverschiedenheit. Sie laufen papierelektrophoretisch in der α_2-Position und spielen im Fe-Stoffwechsel eine Rolle. Ihre elektive Darstellung erfolgt in der Stärkegelelektrophorese nach Smithies durch eine Peroxydasereaktion. Die Haptoglobinbestimmung stellt eine wesentliche Bereicherung der Untersuchungsmöglichkeiten in der forensischen Serologie dar. Eine einfache Routinebestimmungsmethode wurde von Bundschuh beschrieben; sie ist eine Variation der Methode nach Smithies.

Der letzte Sitzungstag galt einer Aussprache über die verschiedenen *Transfusionsprobleme beim extrakorporalen Kreislauf* und der *Gestaltung von Fortbildungskursen für blutgruppenserologische Untersuchungen vor Transfusionen*. — Fragen der Gerinnungsphysiologie standen bei der Diskussion über den extrakorporalen Kreislauf weitaus im Vordergrund. — Das Bedürfnis nach Fortbildungskursen ist namentlich von seiten der mittelgroßen und kleinen Krankenhäuser sehr groß. Es gibt bereits eine größere Zahl von Transfusionszentren, die bereit sind, eine solche Aufgabe zu übernehmen. Richtlinien über Ziel, Programm und Gestaltung derartiger Kurse werden von der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion vorbereitet.

H. Willenegger (Liestal)

Buchbesprechungen

Meli, Salvatore: L'anestesia per via rettale. (Die Rectalnarkose.) Catania: Ediz. Minerva Medica 1959. 368 S. Lire 4000.—.

Das 368 Seiten umfassende Buch über die Rectalnarkose ist in vier große Kapitel untergeteilt, von welchen das erste anatomische, physiologische und technische Probleme im allgemeinen behandelt. — Im zweiten Abschnitt finden alle bisher in der Rectalnarkose verwendeten Pharmaka eine ausführliche Beschreibung. Chemie, Pharmakologie, Metabolismus, Toxikologie, Ausscheidung, Vor- und Nachteile jedes Mittels werden vom Verf. gründlich erläutert. Er schließt außerdem in seiner Abfassung auch die letzthin zur Anwendung gekommenen Mittel wie Palfium ein und gibt so wirklich einen weitschweifenden Überblick auf ein Gebiet der Narkose, das vielleicht, eben weil es wenig bekannt ist, zu sehr beiseite gelassen wird. — Das dritte Kapitel befaßt sich mit der medikamentösen Vorbereitung der Patienten zum operativen Eingriff. Hier finden wir, obwohl auch para- und extrachirurgische Verwendungsmöglichkeiten genannt werden, hauptsächlich die Nützlichkeit für die Kinderchirurgie unterstrichen. — Der vierte Teil des Werkes bringt einen persönlichen Beitrag des Verf. auf dem Gebiet der Rectalnarkose: die Herstellung und Anwendung von Suppositorien, die Thiopental, Chlorpromazin und Atropin enthalten. Sie werden für die Basalanaesthesie in der Kinderchirurgie, für die Präanaesthesie in Erwachsenen, für die Nachoperationsphase und für sedative, hypnotische und analgetische Zwecke im allgemeinen empfohlen und dargestellt. — Zusammenfassend möchten wir sagen, daß dieses Werk wegen seiner Ausführlichkeit und Gründlichkeit einen wertvollen Beitrag zur Kenntnis eines vielleicht zu sehr vernachlässigten Teilgebietes der Narkose, der Rectalnarkose darstellt.

Ch. Chrapa (Venedig)

Véghelyi, P.: Die künstliche Hibernation. Unter Mitwirk. von L. Pálos, R. Pertorini u. G. Ruzicska. 2. (1. dtsch.) Ausg. (Dtsch. Übers.: A. Faragó. Dtsch. Red.: M. Meyer.) Budapest: Akad. Kiadó 1960. 612 S. u. 107 Abb.

Nunmehr liegt das Hibernationshandbuch von Véghelyi u. Mitarb. in einer stilistisch hervorragenden deutschen Übersetzung von Faragó in 2. Auflage vor. — Da die 1. Auflage bereits in dieser Zeitschrift [**9**, 247 (1960)] besprochen wurde, darf sich Ref. auf Anmerkungen beschränken. Im Allgemeinen Teil seien besonders die folgenden Abschnitte hervorgehoben: Physiologie der Hypothermie, Wirkung von Medikamenten in Unterkühlung. Gleichfalls ausgezeichnet: Pharmakologie von Chlorpromazin. — Die Kritik des Verfahrens umreißt übersichtlich den gegenwärtigen Stand des Problems und rückt auch die Theorien Laborits behutsam ins rechte Licht. — Im speziellen Teil erscheint die technische Übersicht (Personal, die Abteilung und ihre Einrichtung usw.) von großem Wert. Sehr klar gegliedert der chirurgische Abschnitt von Pálos. Die „Klinischen Ergebnisse" in allen Fachgebieten werden mit gebührender Kritik und Reserve abgehandelt. — Erstaunlich die guten Resultate bei Verbrennungen. Der Vorschlag, im Rettungswesen das Hibernationsverfahren einzuführen, scheint Ref. nur mit großer Zurückhaltung vertretbar. Gleiches gilt für das „Schnellverfahren" in verzweifelten Fällen. — Eingehend

wird zum Schluß auf Nebenwirkungen und Kontraindikationen eingegangen, wobei erstaunlicherweise Lungenödem als häufige Komplikation beschrieben wird, eine Beobachtung, die der Erfahrung des Ref. widerspricht. Ein umfangreiches Literaturverzeichnis (1568 Literaturangaben) bemüht sich, das gesamte Schrifttum zu verarbeiten wobei Ref. jedoch feststellen muß, daß die einschlägigen österreichischen Arbeiten recht stiefmütterlich behandelt wurden. — Wie bei allen monographischen Bearbeitungen des Themas gelingt es auch den Autoren nicht, Hibernation und Unterkühlung sachlich zu trennen, was man ihnen jedoch nur bedingt zum Vorwurf machen kann. — Alles in allem: eine umfassende, angesichts der großen Erfahrung der Autoren bedeutsame zeitgemäße Darstellung des gesamten Fragenkreises, ein wertvolles Handbuch für jeden an diesen Problemen Interessierten.

K. Steinbereithner (Wien)

Oxymetrie. Theorie und klinische Anwendung. 1. Bremer Kolloquium 26. u. 27. Januar 1959. Hrsg. von Kurt Kramer. Stuttgart: Georg Thieme 1960. VIII, 206 S. u. 152 Abb. Geb. DM 39.60.

Nachdem die von Matthes und Kramer inaugurierte Oxymetrie, d.h. die Bestimmung des Sauerstoff- und Hämoglobingehaltes im Blut auf photoelektrischem Wege, über das Stadium der Laborversuche hinausgewachsen war und ihre Konkurrenzfähigkeit zumindest für klinische Routineuntersuchungen mit der Methode nach van Slyke bewiesen hatte, fand sie weite Verbreitung in der klinischen Praxis. Die Diagnostik von erworbenen und angeborenen Herzerkrankungen und die Beurteilung der Lungenfunktion ist ohne Oxymetrie schlechterdings kaum noch denkbar. Somit ist es nicht verwunderlich, wenn Theoretiker und Kliniker auf einem ausschließlich der Oxymetrie gewidmeten Symposion über die Grundlagen der Methodik und die praktischen Erfahrungen diskutierten. Die wichtigsten Vorträge und Diskussionsbemerkungen zur theoretischen Grundlage der Oxymetrie und der Interpretation der praktisch erzielten Ergebnisse, sowie zu den Problemen der lichtelektrischen Methodik für die Plethysmographie und die Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens mittels fortlaufender Registrierung von Farbstoffverdünnungskurven, wurden von Kramer zusammengestellt und in übersichtlicher Form herausgegeben. Kramer selbst referierte über „Grundlagen der Oxymetrie", wobei er besonders auf Messungen am hämolysierten Blut, am Hb und anderen Farbstoffen in lichtstreuenden Medien und auf Messungen am nativen Blut einging. Nilssons Referat handelt über die Fragen der „Kompensation in der Oxymetrie". Maass referierte über die „Eichung des Oxymeters". Von Zijlstra stammen mehrere Beiträge, so „Bemerkungen zu dem Cuvettenoxymeter nach Wood" und „Reflexionsoxymetrie". Über „Klinische Oxymetrie" findet sich ein Beitrag von Buhr. Von Völker stammt ein Beitrag über „Funktionelle Differentialdiagnose kardiovasculärer Erkrankungen mit unblutigen photoelektrischen Verfahren". Weitere Beiträge finden sich zu klinischen und theoretischen Problemen in zwölf Kurzvorträgen. — Der interessierte Leser findet gute Möglichkeiten sich über den Stand der Oxymetrie zu orientieren.

K. H. Weis (Mainz)

Uebermuth, H.: Die Chirurgie der Lungen. Berlin: Verlag Volk u. Gesundheit 1960. VII, 178 S. u. 143 Abb. Geb. DM 22.90.

Das Buch will eine Darstellung der Lungenpathologie nach chirurgischen Gesichtspunkten geben. — Einleitend werden Probleme der Diagnostik, präoperativen Funktionsanalyse sowie Fragen der Prognose kurz erörtert. Daran schließen sich Bemerkungen über Vor- und Nachbehandlung. — Im Hauptteil werden alle chirurgisch bedeutsamen Lungenerkrankungen sowohl in ihrem klinischen Krankheitsablauf als auch hinsichtlich des pathologischen Substrates an Hand eines hervorragenden Bildmaterials eingehend besprochen. — Der mit Problemen der Lungenchirurgie vertraute Anaesthesist wird die positive Einstellung des Autors zu unserem Fache dankbar begrüßen. — Gewisse terminologische Eigenheiten („Intubator" für Tubus, „Detubation" für Extubation) sähe man in späteren Auflagen gerne ausgemerzt.

K. Steinbereithner (Wien)

Übersicht über die laufende anaesthesiologische Literatur

Es werden nur gelegentlich Arbeiten kurz analysiert; zum Studium der Literatur dient das Zentralorgan für die gesamte Chirurgie und ihre Grenzgebiete (Referatenblatt der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie).

International Journal of Anesthesia (Baltimore)
7, No. 1 (June) 1960

A New Local Anesthetic: Blockaine, a clinical evaluation. By A. L. March (North Miami, Florida) — p. 1
Anesthesia and Major Surgery in Cardiac Disease. By C. F. Shaffer, Bayview, Texas) — p. 5
Cardiac Arrest. By C. F. Shaffer Bayview, Texas) — p. 8
Anesthesia for Tooth Extraction. By E. E. Hamilton and V. Hamilton Trexler (Allentown, Pennsylvania) — p. 12
Experimental secondary Effects of Topical Anesthesia of the Cornea. By T. Behrendt (Pôrte Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) — p. 14
Obstetrical Anesthesia. By G. Ellison, N. W. Philpott and G. A. Simpson (Montreal, Quebec) — p. 19
Anesthesia from the Viewpoint of the General Practitioner. By J. S. Lundy (Sec. of Anesthesiol. Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn.) — p. 26
Observations on a New Anesthetic Agent, Fluothane. By Ch. B. Pittinger, St. C. Cullen and D. C. Watland (Div. of Anesthesiol. State Univ. of Iowa Coll. of Medicine) p. 30

Cahiers d'Anesthésiologie (Paris)
8, Nr. 1 (Septembre-Octobre) 1960

Anesthésie extradurale, comme traitement de la douleur post-opératoire (Rapport préliminaire). Par J. Parkhouse et B. R. J. Simpson (Nuffield Dept. of Anaesthetics, Oxford, Angleterre) — p. 5
Les contradictions de l'anesthésie. Par J. Valletta (Paris) — p. 13
L'analgésie post-opératoire. Débat organisé par G. Vourch'h (Paris) — p. 96

Revista Mexicana de Anestesiologia (Mexico)
8, No. 45 (Noviembre-Diciembre) 1959

La d-Tubocurarina en Anestesia (Experiencia personal). Por J. Bercovich — p. 315
Bloqueo del Simpático como tratamiento de la Causalgia y los Trastornos Vasculares consecutivos a traumatismos y con diciones ortopédicos. Por H. L. Treviño — p. 320
Comentario Oficial al trabajo del Dr. Homero L. Treviño. Por V. Garcia Olivera — p. 328
Un caso de curarización prolongada. Por G. Vasconcelos Palacios — p. 331

No. 46 (Enero-Febrero) 1960

Algunos Procedimentos básicos en Anestesiologia. Por G. Lopez Alonso (Hosp. Central de San Luis Potosi) — p. 19
Anestesia y Cortisona. Por A. de Avila — p. 28
Comentario Oficial al trabajo «Anestesia y Cortisona». Por G. Escobar Cauz — p. 51
Reflejos e Hipotensión. Por D. M. Aviado (Lab. of Pharmacol., Univ. of. Penna Schools of Med., Philadelphia) — p. 54

No. 47 (Marzo-Abril) 1960

Historia de la Anestesiología en México — Evolución, Desarrollo, Futuro. Por B. Bandera (Monterrey, N. L.) — p. 83
El Anestesiólogo en el menajo de la Analgesia Obstétrica — p. 95

Nr. 49 (Julio-Agosto) 1960

Comunicación del accidente por explosión de mezcla de anestésicos ocurrido en el Quirófano de la Unidad de Gastroenterolgia (Pabellón 24) del Hospital General de la Ciudad de México, el dia 7 de abril de 1960. Por M. Partido-Perez — p. 201
Fuegos y Explosiones en Quirófanos. Por A. de Avila-Cervantes — p. 209
Pantocáina al 0,25% ($^1/_4$%) como Anestésico tópico en endoscopia por via oral y en broncografia — 1502 Anestesias. Por C. J. Quintanilla (Harlingen State Tuberculosis Hosp., Harlingen, Texas) — p. 220
El Médico como causante de impuestos. Por C. Martinez Réding — p. 226

The Japanese Journal of Anesthesiology
8, No. 12 (December) 1959
(Schluß)

Study on Acid-Base Balance during Commissurotomy for Mitral Stenosis. By Y. KOBAYASHI (Psaka Univ. Med. School, Dept. of Surg. 1., Osaka) — p. 844
A Simple Flow Meter. By T. SATO. — p. 854
A Clinical Experience of the Anesthesia in Adrenal Insufficiency. By A. I. — p. 858

9, No. 1 (January) 1960

The Sixth General Meeting of the Japan Society of Anesthesiology in Tokyo, October 14 (1959).

No. 2 (February) 1960

Anesthesia for the Aged Patient. By N. TAKESHIMA (Dept. of Surg., Nagoya Univ. Med. School, Nagoya) — p. 147
Respiratory Functions in Fluothane Anesthesia. By K. TAKESHIMA (National Hiroshima Sanatorium, Hiroshima Univ. Med. School, Hiroshima Red Cross Hosp., Hiroshima) — p. 150
Determination of Blood Gases by Mass Spectrometer. By B. WAKASUGI (Tokyo Univ., Dept. of Anesthesia, Tokyo) — p. 153
Dynamic Observation of Action Potentials of the Autonomic Nerves Under the Various Kind of General Anaesthesia. By H. SATO (Surgical Clinic of Prof. S. T. Katsura, Tohoku) — p. 168
Theoretical Considerations on the Time Course of Absorption, Distribution and Elimination of Inhalation Anesthetic such as Ethyl Ether. By CH. KUBOTA (Research Inst. of Japan, Anti-tuberculosis Assoc.) — p. 179
An Experimental Study of Blood Pressure and Pulse Rate under Spinal Anesthesia Potentiated by Cocktail. By T. YAMANAKA et al. (Second Dept. of Surg., Fac. of Med., Kyushu Univ., Kyushu) — p. 188
A Clinical Study on the Pattern of the Blood Pressure and Pulse Rate Present during an Operation so managed as to Reduce in the Largest Possible Measure the Volume of Whole Blood to be Transfused. By Y. KONISHI et al. (Second Dept. of Surg. Faculty of Med., Kyushu Univ., Kyushu) — p. 193
The Relief of Pain after the Upper Abdominal Operation by Intercostal Nerve Block. By F. KOSAKA et al. (Dept. of Surg. Okayama Univ., Okayama) — p. 221
A Case Report on Severe CO_2 Accumulation during Ether Anesthesia. By Y. ASAO et al. (Nara Med. Coll., Dept. of Surg. and Orthopedics, Nara) — p. 225
A Case of Spinal Nerve Paralysis following the Use of a Long-Arting Local Agent, Langecain. By S. SUZUKI (Keio Univ. Hosp., Dept. of Orthopedics, Keio) — p. 227

No. 3 (March) 1960

Inhalation Anesthesia and Saddle Block Technique for Painless Delivery. By K. OSANAI (Keiyu Hosp., Yokohama) — p. 231
Convulsion under General Anesthesia. By S. INUTSUKA et al. (2nd Dept. of Surg., Faculty of Med., Kyushu Univ., Kyushu) — p. 236
A New Potent Analgesic; Dextromoramide (Dimorlin). By SH. HATANO (First Dept. of Surg., Nagasaki Univ. School of Med., Nagasaki) — p. 243
Studies on Epidural Anesthesia (Animal Experiments on Toxicity of Regional Anesthetics). By N. NISHIMURA (Tokyo Teishin Hosp., Dept. of Anesthesia, Tokyo) — p. 251
Studies on Intravenous Anesthesia I. Influences of Several Drugs on the Anesthetic Effect of Thiamylal and its Concentration Curve in Blood. By T. TAKAHASHI et al. (Dept. of Anesthesiol., Sapporo Med. School, Sapporo) — p. 254
Observation of Peripheral Circulation during General Anesthesia. By K. KOTANI (First Dept. of Surg., School of Medicine, Tokushima Univ., Tokushima) — p. 262
General Anesthesia Applied in the Field of Otorhinolaryngology. By Y. HONJO et al. (Dept. of Otorhinolaryngology, School of Med., Kumamoto Univ., Kumamoto) — p. 280
Experiences in Spinal Anesthesia using Pontocaine hydrochloride (Winthrop). By M. KITYBATAKE et al. (Japan Baptist Hosp.) — p. 287

No. 4 (April) 1960

Experiments on the Damages caused by Explosions of Anesthetic Gases and Their Prevention. By T. MORIMOTO (Kumamoto Teishin Hosp., Kumamoto) — p. 299
Studies on Premedicants (II) Potentiating effect of premedicants. By T. TAKAHASHI et al. (Dept. of Anesthesiol., Sapporo Med. College and Hosp., Sapporo) — p. 305
Studies on the Mechanism of Epidural Block. By N. NISHIMURA et al. (Tokyo Teishin Hosp., Dept. of Anesthesia, Tokyo) — p. 311
Experimental studies on the Cardiovascular Effects of Fluothane III. Studies on the Hemodynamic Changes. By T. SAITO (Dept. of Anesthesiol., Faculty of Med., Tohoku Univ., Tohoku) — p. 317
Clinical and Experimental Studies on Imbretil (R). By K. IWATSUKI et al. (Dept. of Anesthesiol., Tohoku Univ. School of Med., Tohoku) — p. 326
Troubles Connected with Intratracheal Intubation and Its Counter-measures. By T. TAKAHASHI et al. (Dept. of Anesthesiol., Sapporo Med. School, Sapporo) — p. 333
Anesthetic Management of Pheochromocytoma. By M. FUJITA et al. (Dept. of Anesthesiol., Kyoto Univ. School of Med., Kyoto) — p. 338
Experiences of endotracheal anesthesia in emergency cases as complicated with preoperative pneumothorax. By A. OKUAKI (Dept. of Anesthesiol., Faculty of Med., Tohoku Univ., Tohoku) — p. 343
An Experience of Cardiac Arrest during conscious Intubation. By K. YAMAZAKI et al. (Osaka City Univ., Dept. of Orthoped., Osaka) — p. 347
"Do it yourself" Anesthesia Apparatus. By T. ONO (Nara Prefectural Med. School, Dept. of Orthoped., Nara) — p. 350

No. 5 (May) 1960

Anesthesia for Cleftlip and Palate in Infants and Children. By S. SHIOZAWA (Dept. of Anesthesia, Kanto Rosai Hosp.) p. 355
Non-Rebreathing Systems supplying accurately Percentage controlled Anesthetic Mixture with or without using Artificial Respiration. By T. SAITO et al. (Dept. of Anesthesiol. Faculty of Med. Tohoku Univ.) — p. 361
Studies on Intravenous Anesthesia (IV) Influences of Infusion on Thiamylal Anesthesia of Exsanguinated Animal. By T. TAKAHASHI et al. (Dept. of Anaesthesiol. Sapporo Medical Coll.) — p. 366
Epidural Anesthesia II. Complications. By N. NISHIMURA et al. (Tokyo Teishin Hosp. Dept. of Anesthesia) — p. 373
A Case Report of Fluothane Anesthesia Applied for a Surgery of Coarctation of Aorta. By M. FUJIMORI (Dept. of Anesthesia, Colorado Univ. Medical Center) — p. 384
Use of Baytinal in Electro-shock Therapy. By S. MIZUNO et al. (Kyoto Furitsu Medical Coll. Dept. of Psychiatry) — p. 387
Experiences with use of Ravonal-A. By S. KAWATA (Japan Self-Defense Army Central Hosp. Dept of Anesthesia) — p. 390
Experiences in Use of Eunal, a Non-Barbiturate Intravenous Anesthetic. By M. KUWABARA (Fukaya Red Cross Hosp.) p. 396

Fachnachrichten und Kongreßkalender

Die *Schweizerische Gesellschaft für Anaesthesiologie* hat einen Preis von 1000 Franken ausgesetzt für die beste 1961 geschaffene schweizerische Arbeit auf dem Gebiet der Anaesthesiologie. Auskünfte erteilt der Präsident, Dr. KARL ZIMMERMANN, Zürich, Niederhofenrain 18.

Auf dem *VIII. Kongreß der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie* vom 28. August bis 2. September 1961 in Wien befaßt sich eine Sektion mit der Frage der *Bluttransfusion:* 1. Bluttransfusion bei extrakorporaler Zirkulation unter besonderer Berücksichtigung der Gerinnungsprobleme. — 2. Hämotherapie bei Verbrennungen. — 3. Blutkonservierung in Plastikbehältern. Auskünfte erteilt: Prof. Dr. P. FUCHSIG, Wien IX, Frankgasse 8, Billrothhaus.

Verantwortlich für den Textteil: Prof. Dr. R. Frey, Heidelberg, Neuenheimer Landstr. 28/30; für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verlag OHG., Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg.
Printed in Germany

Unveränderter Nachdruck 1975
Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York
Druck: Franz Wolf, Heppenheim